

Travail du Laboratoire et du Service de M. le Professeur Loeper

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

397

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léonce REBOUL

Né à Paris, le 26 février 1905
Ancien Externe des Hôpitaux

Exploration bilio-pancréatique
et
Acétylcholine

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

Travail du Laboratoire et du Service de M. le Professeur Loeper

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léonce REBOUL

Né à Paris, le 26 février 1905
Ancien Externe des Hôpitaux

Exploration bilio-pancréatique
et
Acétylcholine

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN Pathologie médicale.
BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BRULÉ Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CADENAT Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT . Physiologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.
ÉCALLE Obstétrique.
FEY Urologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
GIROUD Histologie.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
HUTINEL Pathologie médicale.
JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
LIAN Pathologie médicale.
MONDOR Pathologie chirurgicale.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
MOURE Pathologie chirurgicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
OLIVIER Anatomie.
PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
QUÉNU Pathologie chirurgicale.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
VAUDESCAL .. Obstétrique.
VELTER Ophtalmologie.
VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
ZIMMERN Physique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
N.	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ...	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrège		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

En hommage affectueux.

A MES GRANDS'PARENTS

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

(Juin 1933)

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine

Que notre maître qui, avec une extrême bienveillance, nous a suggéré le sujet de cette thèse, a mis son service hospitalier et son laboratoire à notre disposition, nous a aidé de ses conseils judicieux et éclairés, veuille bien trouver au seuil de ce travail l'expression de nos remerciements respectueux et de notre profond attachement.

A SON COLLABORATEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMAIRE

Médecin des Hôpitaux

Qui a dirigé nos efforts, ne nous ménageant ni son temps, ni son dévouement et nous a permis grâce à sa grande expérience de mener à bien notre tâche.

Qu'ils veuillent bien nous permettre de leur exprimer ici notre très vive gratitude et notre sincère reconnaissance.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE DOCTEUR HOUDARD

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR H. STEVENIN

Médecin de l'Hôpital Beaujon

*En hommage de mon respect et de
ma reconnaissance.*

MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER

Médecin des Hôpitaux

Avec toute ma gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

- 1925. PROFESSEUR SERGENT
- 1926. PROFESSEUR DELBET
- 1926. DOCTEUR COURCOUX.

Externat :

- 1926-1927. PROFESSEUR PROUST
- 1927. PROFESSEUR TEISSIER (*in memoriam*).
- 1928. DOCTEUR STEVENIN
- 1928. DOCTEUR GUILLEMOT
- 1929. PROFESSEUR LOEPER
- 1930. PROFESSEUR GOUGEROT
- 1930. DOCTEUR LE MÉE
- 1931. PROFESSEUR BRINDEAU

Exploration bilio-pancréatique et Acétylcholine

INTRODUCTION

De tous les problèmes que soulève la physiologie de la vésicule biliaire, il n'en est pas qui aient suscité autant de travaux, ni autant de discussions que le mécanisme de son évacuation.

Le rôle capital que joue la bile dans les divers phénomènes de la digestion et de la nutrition, la multiplicité des désordres qu'engendrent la viciation de sa sécrétion ou de son excrétion ; la fréquence des malades qui viennent demander le soulagement et la guérison de leurs troubles vésiculaires ne peuvent laisser le médecin indifférent.

Quand on songe à l'intérêt, tant théorique que pratique, que présente une telle question, on ne peut s'empêcher de vouloir contribuer à préciser le facteur principal de la décharge biliaire : la contraction de la vésicule, afin de la diriger dans un but thérapeutique.

Sans doute les travaux de Doyon avaient-ils consacré définitivement, semblait-il, la notion de la contractilité vésiculaire. Mais cette notion, parfois même oubliée, nous paraît avoir peu retenu l'at-

tention, puisque récemment encore ce rôle de la vésicule a été à nouveau discuté. Admise tour à tour par certains, controuvée par d'autres ; chacun apportant à l'appui de ses opinions souvent contradictoires, tantôt des arguments d'ordre anatomique, tantôt des arguments d'ordre expérimental, la contractilité de la vésicule biliaire ne fait aujourd'hui aucun doute.

En fait cette fonction contractile est inscrite dans l'histologie même ; la présence de couches musculaires et de plexus nerveux, signent *a priori* la contraction de cet organe. De nombreux chercheurs ont pu d'ailleurs graphiquement l'enregistrer et même l'ont constatée directement au cours de leurs expérimentations physiologiques, ou de leurs observations cliniques. Un certain nombre de procédés, soit de laboratoire, soit de médecine courante, permettent de toute évidence d'objectiver ce phénomène. Ainsi donc actuellement il n'y a plus grand fond à faire des objections formulées au nom de l'anatomie ou de la physiologie contre la fonction contractile du cholécyste. Mais il nous a semblé que les diverses techniques suivies par les auteurs qui se sont attachés à prouver la réalité de cette contraction sont passibles de critiques. Si les résultats qu'elles fournissent, sont, à la rigueur, valables pour le physiologiste, ils le sont bien moins pour le médecin, car ils ne sont pas toujours applicables en thérapeutique.

Nous mettant à l'abri des erreurs dont semblent

entachées les expériences des autres auteurs, à l'aide de méthodes très sensibles, nous avons obtenu tant expérimentalement que cliniquement les preuves indubitables de la contraction vésiculaire. Spontanément appréciable, cette contraction s'exagère nettement sous certaines influences. Depuis longtemps déjà on avait remarqué que certains aliments : les graisses, le jaune d'œuf, le lait, l'alcool, etc ... étaient les évacuateurs remarquables du cholécyste. Certains excitants chimiques minéraux ou organiques tels que : le sulfate de magnésie, la peptone, l'acide oléique et ses sels se sont révélés à l'expérience de bons cholécystokinétiques. Toutes ces substances provoquent la chasse biliaire par un double phénomène de relâchement du sphincter d'Oddi et de contraction vésiculaire dont le mécanisme complexe et encore très discuté réside en un réflexe à départ duodénal strictement local.

Partant des travaux de Danielopolu sur le système neuro-végétatif vago-sympathique il était tentant de ne point faire appel à ce réflexe duodénal en employant pour exciter la contraction vésiculaire certaines substances agissant électivement sur ce système nerveux. C'est ainsi que tour à tour l'atropine, la pilocarpine, l'ésérine, l'adrénaline, la quassine, la rétropituitrine, la folliculine entre les mains de différents physiologistes se montrèrent capables de modifier les réponses normales de la vésicule.

Au cours de notre travail c'est l'acétylcholine

que nous avons voulu expérimenter. Nous nous sommes rendu compte que c'était là un puissant kinétique vésiculaire d'efficacité remarquable, supérieur aux autres médicaments du même groupe.

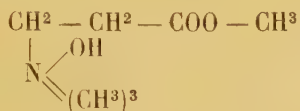
Si l'acétylcholine est encore une nouveauté pour bien des médecins, elle ne l'est plus pour les chimistes et pour les physiologistes.

En 1906 pour la première fois Hunt et Taveau montrèrent son action nettement hypotensive. Cette propriété avait tellement frappé l'ensemble des physiologistes que les plus grands noms sont attachés à cette étude de l'acétylcholine. Dale et Richards, Backmann, Zunz, H. Frédérick, Gautrelet, Lœvi, A. J. Clark, ont étudié sur l'animal les singulières propriétés de cette substance. Il faut attendre 1926 pour que le produit soit injecté à l'homme. A cette époque en effet les travaux de MM. Villaret et Justin-Besançon mettent au point les recherches antérieures et établissent la possibilité d'introduire cette substance chez l'être humain, sans accident, à doses thérapeutiques. Depuis cette époque de nombreuses communications émanant de chercheurs français et étrangers ont précisé et étendu les indications de la médication acétylcholinique. A notre tour nous apportons une contribution expérimentale et clinique à l'étude de l'action de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire et la sécrétion externe du pancréas.

L'Acétylcholine.

Donnons tout d'abord quelques renseignements sur la substance médicamenteuse elle même.

Nous nous sommes servi du chlorure d'acétylcholine :



C'est l'éther-sel acétique de la choline. Il se présente sous forme de sel cristallisé extrêmement déliquescent, dont la préparation a présenté des difficultés qui n'ont été résolues qu'assez récemment. La solution aqueuse est très instable; en particulier si elle n'est pas absolument neutre et si on la porte à la température de stérilisation elle se décompose rapidement en choline et acide acétique. En s'oxydant la solution peut même donner de la muscarine, produit éminemment toxique. Il convient donc toujours de se servir d'une solution préparée extemporanément. Pour l'employer à l'instar des arsénobenzènes on dissout dans une quantité d'eau bi-distillée suffisante la poudre d'acétylcholine mélangée à 9 fois son poids de glucose desséché, répartie en ampoules scellées et privées d'air.

A volonté on peut l'employer soit par voie sous-cutanée, soit par voie intramusculaire, soit même par voie intraveineuse, ne donnant lieu dans ce cas à aucun accident ni incident.

En dehors de ses effets bien connus sur la circulation artérielle et artériolaire elle possède d'autres qualités et propriétés.

Plusieurs raisons que nous jugeons essentielles nous ont incité à étudier son action sur la vésicule et la glande pancréatique.

Outre la facilité de son emploi actuellement répandu et son innocuité aux doses couramment prescrites, cette substance stimule puissamment et électivement peut-on dire les fibres musculaires lisses. C'est un léiotonique manifeste qui augmente considérablement le péristaltisme gastrique intestinal, urétéral, qui fait contracter le muscle vésical, qui excite l'utérus bien plus que ne le fait la rétropituitrine, qui contracte le muscle irien et vraisemblablement le muscle bronchique.

Il était donc logique d'en étudier les effets sur la vésicule biliaire. Ischyama et Adachi avaient succinctement montré l'effet excito moteur de l'acétylcholine sur le cholécyste. Nous avons repris ces données, les avons précisées et de nos recherches nous avons tiré les conclusions pratiques qu'elles comportaient.

De plus, vagomimétique de premier ordre, l'acétylcholine qui possède une action certaine sur le système nerveux végétatif est également douée de propriétés anti-anaphylactiques puissantes. Ce sont elles qui nous l'ont fait adopter électivement dans certains syndromes de dysfonctionnement vésiculaire, de cholécystatonie en particulier qui s'ac-

compagne si fréquemment d'anaphylaxie alimentaire.

Certains physiologistes considèrent même cette substance comme une hormone née dans l'organisme : ce serait donc un produit biologique naturel dérivé de la choline par acétylation, dont l'emploi est rationnel pour remédier à certaines dysharmonies.

Enfin, propriété qu'il est important de rappeler ici : l'acétylcholine excite la sécrétion pancréatique externe. M. Villaret et M. Justin Bezançon avaient montré cette action ; nous l'avons à nouveau constatée et essayé de faire rentrer cette notion dans le domaine clinique.

Ainsi donc l'intérêt de l'étude de la contractilité vésiculaire par l'acétylcholine nous paraît devoir être envisagée à un triple point de vue.

1^o Elle offre un *intérêt physiologique* puisqu'elle nous a permis de surprendre les contractions vésiculaires absolument nettes et de les enregistrer ;

2^o Elle offre un *intérêt clinique* diagnostique et thérapeutique. Elle permet très simplement et très sûrement d'étudier la bile dite vésiculaire et de vider le cholécyste. Elle a aussi sa place dans l'étude des syndromes pancréatiques puisqu'elle permet de juger la valeur de la sécrétion externe de la glande.

3^o Cette similitude d'action sur la vésicule et le pancréas, nous permet d'apporter une nouvelle contribution à l'opinion que défend notre maître M. le

professeur Loeper. Pancréas et système hépato-biliaire sont deux systèmes conjugués; paraissant solidement liés. Associés dans leur fonctionnement synergique, ils réagissent de la même manière aux mêmes causes qui provoquent des adultérations fonctionnelles et anatomiques couplées dans les deux organes.

Cette méthode d'exploration de la fonction bilio-pancréatique par l'acétylcholine offre par là même un *intérêt doctrinal pathogénique* puisqu'elle projette un jour nouveau sur les rapports qui existent entre le foie et le pancréas dans le déterminisme de certaines affections considérées comme hépatiques.

* * *

Dans les chapitres qui vont suivre nous nous proposons :

1^o De faire tout d'abord l'étude *expérimentale* sur l'animal de l'action de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire. Nous exposerons notre méthode, les résultats que nous avons obtenus. Nous rapporterons ensuite les expériences relatives à l'action pancréatique de l'acétylcholine. Puis nous ferons l'examen critique de nos recherches en discutant les différents procédés employés dans le même but par les autres auteurs. De cette critique découlera ainsi que nous le verrons la valeur de notre méthode ;

2^o Dans une seconde partie *clinique*, nous exposerons l'application à l'homme de cette méthode

d'investigation. Comparant nos résultats à ceux obtenus par l'emploi des principales techniques actuellement en usage pour drainer médicalement les voies biliaires, nous montrerons la supériorité de notre procédé. Rapportant ensuite diverses observations recueillies, nous constaterons que l'épreuve acétylcholinique présente le plus grand intérêt. Nous serons satisfait si les faits que nous relatons sont corroborés par d'autres.

PREMIÈRE PARTIE

Etude expérimentale de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire et la sécrétion externe du pancréas

GÉNÉRALITÉS

Avant d'aborder directement l'étude expérimentale de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire et la sécrétion externe du pancréas, il paraît nécessaire de donner un aperçu général sur le matériel et la technique que nous avons employés.

a) Nous avons *choisi le chien* comme animal d'expérience parce que sa vésicule biliaire est d'un abord relativement aisé, que sa structure anatomique et que son innervation se rapprochent le plus de celles de la vésicule humaine. D'autres auteurs ont expérimenté il est vrai sur des animaux différents : chats, lapins, pigeons, souris, etc..., mais nous croyons que la petitesse de taille des sujets ne permettait pas d'extérioriser avec toute la rigueur possible les phénomènes à étudier. D'autre part les variations de la vésicule biliaire dans la série animale sont nombreuses ; le réservoir biliaire n'apparaît au cours de la phylogenèse qu'à partir des poissons. Elle est d'ailleurs inconstante car elle est en rapport avec la périodicité alimentaire, la digestion des graisses, la disposition et la dimension des canaux biliaires. Chez le chien au contraire cet

organe nous paraît être assimilable en tous points à celui de l'homme.

b) Nous avons opéré sur le vivant in situ, nous mettant ainsi dans des conditions de fonctionnement organique aussi voisines que possibles de la réalité. Nos expériences ont ainsi la rigueur qu'on est en droit d'exiger en médecine expérimentale.

c) Nous avons recueilli les phénomènes observés à l'aide de l'inscription graphique. C'est à n'en point douter la seule méthode à adopter lorsqu'il est nécessaire d'objectiver les résultats de l'expérimentation. Elle a comme avantage incontestable d'éliminer le coefficient d'erreur personnelle, de pouvoir conserver les divers enregistrements et de les confronter. Les tracés obtenus grâce à l'appareillage très sensible que nous avons adopté extériorisent avec le maximum de vérité les actions physiologiques déclanchées.

CHAPITRE I

ACTION VÉSICULAIRE

Exposé de notre méthode expérimentale.

Nous décrirons tout d'abord notre technique opératoire, l'appareillage dont nous avons fait usage et la marche de nos expériences. Puis nous donnerons les résultats obtenus et nous étudierons les différents tracés de contractions vésiculaires avant et après injection d'acétylcholine. Nous verrons ensuite quels avantages particuliers présente cette technique et quelles déductions théoriques et pratiques nous en pouvons tirer.

I. — Technique employée.

La technique que nous avons employée est dérivée de celle de Doyon. Dans nos divers enregistrements nous nous sommes toujours adressé à des chiens de 10 à 15 kgr., anesthésiés au chloralosane à la dose de 0 gr. 10 par kgr. d'animal. Les nerfs vagues étant intacts, la respiration restant naturelle, nous inscrivons simultanément la pression artérielle carotidienne et les contractions vésicu-

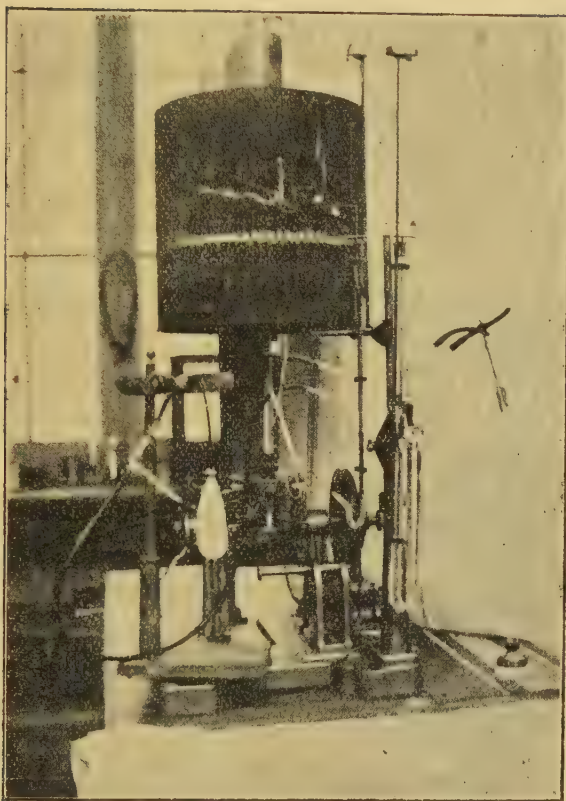
lares. Nous n'insistons pas sur la prise du premier tracé qui est chose courante en médecine expérimentale. L'inscription des mouvements de la vésicule a été obtenue comme il est décrit ci-après.

' Tactique opératoire et appareillage.

Après laparotomie médiane nous découvrons puis nous repérons exactement le fond de la vésicule. Sans tirailler afin de ne pas désinsérer la vésicule nous en ponctionnons le fond à l'aide d'un petit trocart. Une aspiration au moyen d'une seringue adaptée à ce trocart nous permet de vider le contenu biliaire. Par la petite brèche ainsi obtenue une fois le trocart retiré nous introduisons dans l'organe un ballon de mince baudruche monté sur une sonde demi rigide. Une ligature soignée ferme complètement et fixe solidement sur la sonde le fond de la vésicule. La sonde et le ballon sont alors remplis d'eau. Le ballon s'applique exactement sur l'épithélium vésiculaire et le moule. Le système clos ainsi formé est soigneusement expurgé de toute bulle d'air. On le met alors en communication avec l'appareil enregistreur.

Celui-ci, différent de celui de Doyon, est un manomètre à eau et à inscription directe. Mis au point par M. le D^r Lemaire lors de ses études sur les variations tensionnelles du liquide céphalo-rachidien il est d'une extrême sensibilité.

Il se compose essentiellement d'un tube de verre



Dispositif général d'inscription graphique des mouvements vésiculaires. Au premier plan le ballon de baudruche qu'on place à l'intérieur de la vésicule relié au manomètre à eau par un long tube de caoutchouc. Tout le système ne contient que de l'eau. Des ajutages latéraux en permettent le remplissage ainsi que la sortie des bulles d'air emprisonnées et concourent ainsi à obtenir la pression optimum désirable pour une inscription correcte.

en forme d'U dont le diamètre intérieur est de 4 millimètres environ. De cette façon 1 centimètre cube d'eau occupe une hauteur de 6 centimètres. Les deux branches du manomètre sont d'inégale longueur. La plus petite que l'on met en communication avec le système ballon-sonde porte un ajutage latéral qui facilite le remplissage de l'instrument

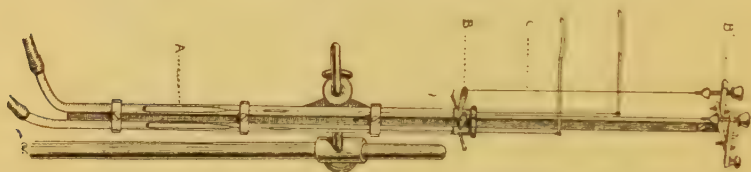


FIG. 1. — Double manomètre à eau permettant l'inscription simultanée des mouvements vésiculaires et des mouvements intestinaux. A = flotteur, B B' dispositif de réglage du fil de guidage C (appareil de Lemaire). Cet appareil est construit sur nos indications par M. Herbrecht, au laboratoire de thérapeutique.

avec de l'eau sans bulle d'air. Dans la plus longue des branches se trouve un flotteur en verre étiré cylindrique de 5 centimètres de haut. Son extrémité supérieure porte une paille mince, rendue absolument rectiligne et rigide par passage dans un vernis au collodion. Cette paille soutient le style inscripteur, qui lui est fixé perpendiculairement, et qu'un système particulier de guidage force à se mouvoir dans un plan rigoureusement vertical contre le cylindre enregistreur.

Marche de l'expérience.

La technique expérimentale est simple. Le chien étant anesthésié est placé en décubitus dorsal hori-

zontal. On relie la sonde qui prolonge le ballon à la petite branche du manomètre. On purge soigneusement d'air tout l'appareil ; mais afin d'obtenir le maximum de rendement du système en expérience, il convient de ne mettre dans le ballon que la quantité d'eau strictement nécessaire et suffisante, pour que la vésicule ne soit ni surdistendue ni trop relâchée.

L'inscription est alors possible et la netteté des tracés obtenus témoigne de la sensibilité de la méthode.

Avantages de l'instrumentation employée.

Le manomètre employé n'a pas les inconvénients des autres manomètres, soit à levier, soit à tambour en caoutchouc ou métallique.

Ceux-ci ne réalisent jamais qu'une inscription curviligne, d'autre part leur sensibilité s'émousse vite ; enfin les variations brusques ne peuvent s'y inscrire d'emblée, mais avec un certain retard, donnant ainsi une courbe étalée. C'est que l'inertie de tels dispositifs est grande.

Dans le nôtre au contraire elle est pratiquement nulle. Bien que la poussée que subit le flotteur soit à peu près égale à son poids, sa sensibilité ne peut nous surprendre car un facteur nouveau intervient : C'est la tension superficielle, qui est considérable puisque l'espace libre situé entre le flotteur et le tube du manomètre ne dépasse pas quelques dixiè-

mes de millimètre. Le rendement d'un tel manomètre est d'autant meilleur que le flotteur est plus régulièrement cylindrique et l'espace libre plus petit.

Au cours de nos expériences, nous avons pu apprécier son extrême sensibilité puisque l'excrétion de 1 cmc. du contenu vésiculaire se traduit par une dénivellation de 4 à 5 cm. sur le tracé.

II. — Exposé des résultats obtenus.

Comme on peut s'en rendre compte sur les courbes reproduites, la méthode que nous avons employée donne des contractions vésiculaires absolument nettes, sur lesquelles interfèrent les ondulations respiratoires.

A. — ETUDE DE LA CONTRACTION VÉSICULAIRE SPONTANÉE.

Avant toute injection d'acétylcholine la contraction autonome de la vésicule est telle que, pour un chien de 15 kgr. on obtient des contractions spontanées, qui sur le tracé ont une amplitude de 2 à 3 cm. et durent de 18 à 20 secondes ; ce sont *les contractions autonomes* :

Elles se caractérisent graphiquement par une ligne ascensionnelle relativement brusque à laquelle fait suite une descente un peu plus étalée qui extériorise la décontraction ; celle-ci durant environ 2 fois plus longtemps que la contraction.

PLANCHE I

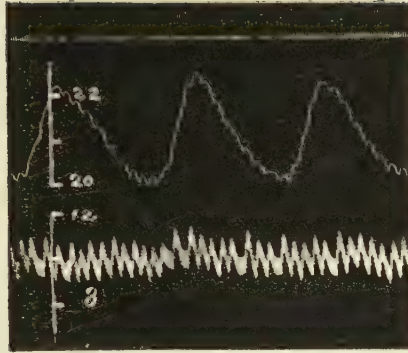


FIG. 3. Contractions vésiculaires. — Chien mâle 11 kg. Anesthésie chloralosane 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : temps en secondes, mouvements vésiculaires, pression carotidienne.

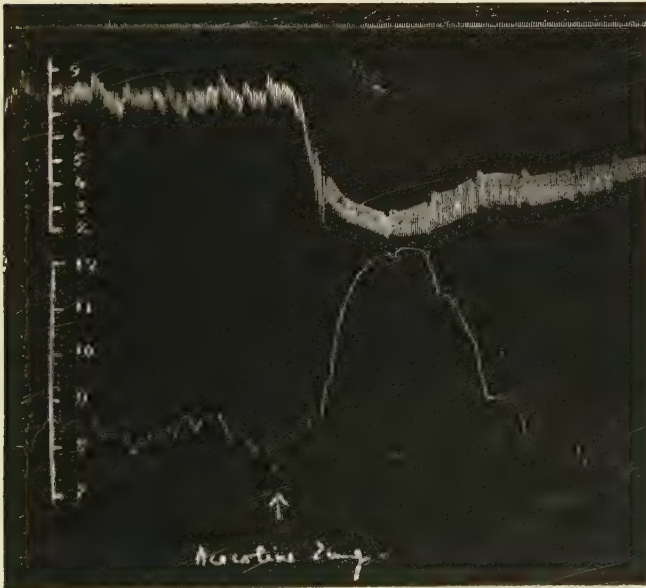


FIG. 4. Acétylcholine. — Chien mâle 9 kg. Anesthésie chloralosane 0,10 par kg. Respiration naturelle, vagues intacts. De haut en bas : temps en secondes, pression carotidienne, mouvements vésiculaires.

Le cycle complet se renouvelle en moyenne toutes les 40 à 50 secondes. Là se trouve donc démontrée la contraction de la vésicule selon un rythme spontané très lent et à peu près régulier. Notons qu'aux contractions vésiculaires propres se superposent de petites ondulations dues aux mouvements du diaphragme, ondulations respiratoires qui s'identifient facilement par leur faible amplitude, leur plus grande fréquence. Leur nombre étant égal pour un temps donné à celui des mouvements expiratoires de la cage thoracique de l'animal, repérables très exactement par l'emploi du pneumographe.

Ainsi tombe une objection si souvent faite aux enregistrements graphiques des mouvements de la vésicule *in situ*, puisqu'une instrumentation appropriée permet facilement d'obtenir une courbe démonstrative.

La réalité de la contraction spontanée du cholécystite nous paraissant expérimentalement acquise — et nous en donnerons plus loin d'autres raisons — nous avons étudié l'action de l'acétylcholine sur la réponse vésiculaire.

B. — ETUDE DE LA CONTRACTION VÉSICULAIRE PAR L'ACÉTYLCHOLINE.

L'acétylcholine s'est révélée au laboratoire comme étant indubitablement un puissant agent cholécystokinétique. En effet :

Par injection veineuse d'acétylcholine dans la

fémorale du chien à la dose de $1/5$ de milligramme par kgr. d'animal nous avons toujours provoqué une contraction brusque et ample durant 2 à 3 minutes ; la diminution de volume de la vésicule se chiffrant sur la courbe par une augmentation d'amplitude évaluée à 4-6 centimètres d'eau.

A cette grande contraction primaire immédiatement déterminée par l'injection de la drogue, font suite quelques minutes plus tard de nouvelles contractions autonomes plus fréquentes et plus marquées qu'avant l'administration d'acétylcholine.

L'action kinétique du produit sur la vésicule ne s'épuise d'ailleurs pas. Il suffit de répéter les injections pour obtenir les mêmes phénomènes en tous points superposables au premier.

Fait à remarquer : quelle que soit la dose injectée la réponse vésiculaire est toujours la même. Des doses absolument minimales et en quelque sorte inappréciables du produit, telle la rinçure d'une seringue déterminent toujours une contraction énergique. L'effet vésiculaire de l'acétylcholine n'offre donc aucune proportionnalité avec la dose injectée. Peut-être convient-il de voir dans ce fait une action hormonale telle que certains auteurs l'ont envisagée en étudiant d'autres propriétés pharmacodynamiques de cette substance.

Tout ceci est rigoureusement vérifié quand on s'adresse à la voie hypodermique mais l'effet est alors moins net.

Lorsque la drogue est injectée dans le muscle ou

PLANCHE II

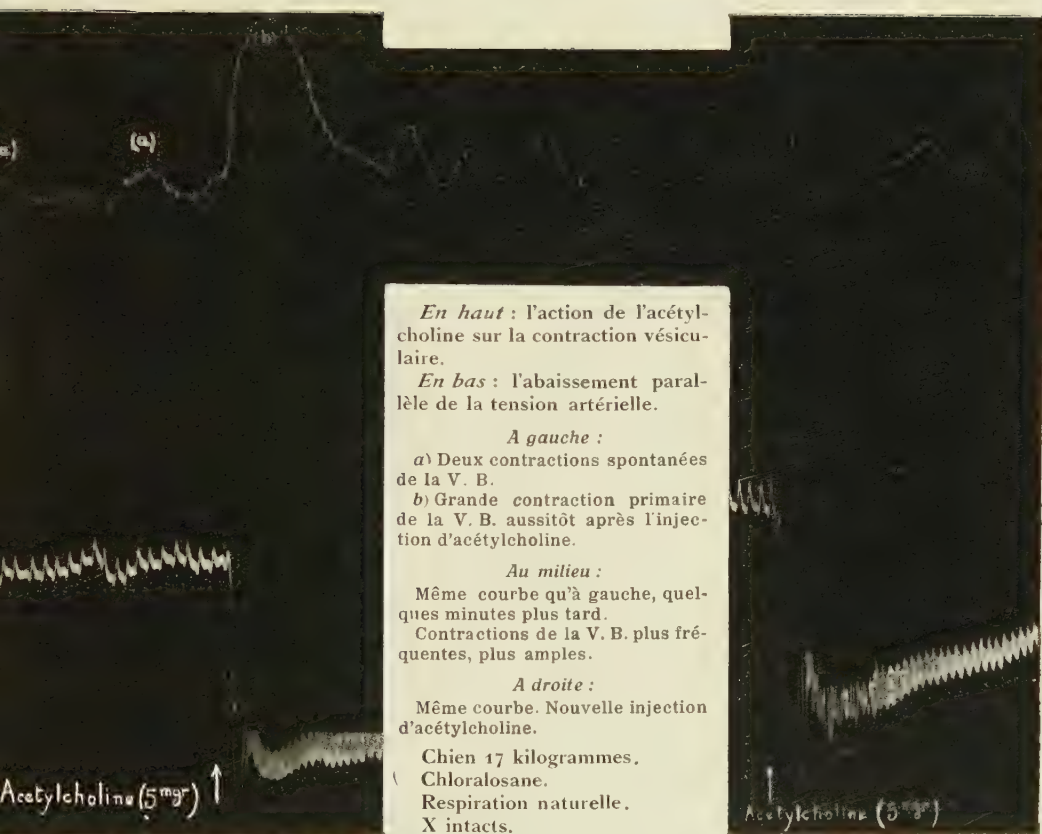


FIG. 5.

sous la peau, elle entraîne encore une hypertonie vésiculaire, mais celle-ci est beaucoup moins brutale et beaucoup plus prolongée. Il ne semble pas y avoir de grande contraction primaire. Ce qu'on observe surtout c'est la persistance des contractions spontanées qui augmentent à la fois dans leur fréquence et dans leur durée.

III. — Conclusions.

Les résultats de cette expérimentation nous semblent très suggestifs.

La similitude, l'identité même de la réaction vésiculaire du chien après chaque injection veineuse d'acétylcholine est assez frappante pour que l'on ne puisse la considérer comme fortuite ou contingente. Fait tout à fait démonstratif, sur les courbes obtenues en prenant simultanément le tracé vésiculaire et le tracé artériel carotidien, on remarque que la réaction acétylcholinique de la vésicule va de pair avec un abaissement parallèle, proportionnel, mais un peu plus durable de la pression artérielle.

L'expulsion de bile qui est consécutive à l'administration de l'acétylcholine résulte certainement de la contraction vésiculaire déterminée par la drogue. Il n'y a vraisemblablement là aucun phénomène sécrétoire. C'est une action qui nous paraît d'ordre exclusivement mécanique, l'acétylcholine exprimant en quelque sorte le contenu biliaire de la vésicule et des principaux canaux, car ceux-ci sont également doués

de pouvoir contractile, faible sans doute, mais incontestable.

D'autres méthodes, que nous examinerons, confirment encore cette action cholécystokinétique que nous avons pu saisir et objectiver avec le minimum d'erreur grâce à notre procédé d'enregistrement graphique.

Dès maintenant il nous paraît possible de déduire de nos expériences une conclusion pratique : l'acétylcholine a droit de figurer en bonne place parmi les cholagogues excréteurs.

CHAPITRE II

ACTION PANCRÉATIQUE

Exposé expérimental.

Nous avons montré comment l'acétylcholine excitait tout particulièrement la vésicule biliaire. Mais il y a plus. L'acétylcholine agit aussi sur le pancréas en activant la sécrétion externe.

Il y a longtemps déjà que M. le professeur Desgrez a montré que la choline détermine une sécrétion pancréatique. Sous l'influence de 0,01 gr. de choline par kgr. d'animal, cet auteur obtint VIII à X gouttes de suc en 4 minutes. L'activité protéolytique du suc se montrait sensiblement semblable à celle du suc fourni par une injection de pilocarpine : 3 centimètres cubes de ce suc dissolvait en 24 heures, et à la température de 37 degrés, 0,70 gr. d'albumine d'œuf coagulé.

Plus récemment Launoy en 1928 a rapporté d'importantes recherches concernant les effets de quelques amines à fonction ammonium quaternaire (tétraméthylamine, amyloéthylamine, etc.), sur la

sécrétion du pancréas. Cet auteur a montré que ces bases possédaient une action sécrétoire résultant essentiellement de l'excitation des terminaisons du système nerveux parasympathique au niveau de la cellule glandulaire.

MM. le professeur Villaret, Louis-Justin Besançon et Even, ont repris cette étude en expérimentant cette fois avec l'acétylcholine.

Ils opèrent sur des chiens à jeun, anesthésiés au chloralose. Après avoir placé une canule dans le canal de Wirsung, ils injectent par voie sous-cutanée 1 à 4 centigr. de chlorure d'acétylcholine par kgr. d'animal. Au bout d'un temps variant de 2 à 5 minutes on voit s'écouler un liquide visqueux clair et remarquablement abondant. Dans une de leurs expériences ils recueillirent 4 cmc. en 20 minutes. En général, toutefois, la sécrétion ne dépasse pas 1 à 2 cmc.

Expérimentant l'action du suc ainsi recueilli sur des plaques de Carnot-Mauban (gélose-amidon, gélose-graisse, gélatine et ovalbumine) ils ont constaté que ce suc possédait les 3 ferments pancréatiques : Une lipase et une amylase très actives digérant rapidement la gélatine, une trypsine directement active semblable à celle du suc pilocarpinique puisqu'une seule goutte placée sur une plaque à l'ovalbumine coagulée y détermine un godet, même à la dilution de 1 pour 320.

L'injection veineuse d'acétylcholine à la dose de 1 millig. par kgr. d'animal permet aussi d'obtenir

une sécrétion pancréatique plus intense mais plus courte.

Voulant confirmer cette action de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique, les mêmes auteurs essayèrent de déterminer par la drogue, la production de pancréatite aiguë hémorragique expérimentale, par analogie avec les résultats obtenus à l'aide de la pilocarpine (Opie, Léon Binet et Brocq). Immédiatement après avoir lié le canal de Wirsung ils injectèrent aux doses précédemment indiquées l'acétylcholine, à la fois par voie sous-cutanée et par voie intra-veineuse. Dans un cas sur quatre ils déterminèrent après injection sous-cutanée, le lendemain de cette expérience sur le chien à jeun, une hémorragie pancréatique diffuse avec plaques de stéato-nécrose sur l'épiploon. Dans deux autres cas, toujours sur des chiens à jeun, après injection intra-veineuse d'acétylcholine ils obtinrent des hémorragies pancréatiques banales sans tache de cyto-steato-nécrose. Enfin chez un animal sur lequel ils avaient renouvelé le même essai, en pleine digestion cette fois, ils déterminèrent encore une hémorragie pancréatique peu importante dans la zone adjacente au canal de Wirsung.

Ces multiples expériences concordent toutes pour prouver l'activation certaine de la sécrétion pancréatique externe par l'acétylcholine. Dans certaines conditions, ainsi que nous l'avons vu, cette activation est tellement importante, tant par la quantité que par la qualité du suc exprimé qu'elle détermine

une digestion de la glande, la trypsine digérant les parois vasculaires tandis que la lipase digère les graisses du péritoine.

Ainsi l'acétylcholine agit certainement sur le pancréas dont elle renforce la sécrétion externe. Peut-être fait-elle baisser la glycémie en déversant dans le sang le produit de la sécrétion interne.

On doit invoquer pour expliquer ces manifestations l'excitation vagale déterminée par la drogue. Mais il nous paraît difficile d'affirmer qu'il s'agit là d'une véritable excitation sécrétoire des acinis plutôt que d'une sorte d'expression des canaux pancréatiques par la contraction de leurs fibres lisses. Ce que l'on sait du pouvoir léiotonique de l'acétylcholine nous fait envisager la seconde hypothèse comme plus vraisemblable que la première, tout au moins le deuxième mécanisme plus important que le premier. Il y a là à n'en point douter une analogie certaine avec ce que l'on sait des contractions des canaux biliaires ainsi que nous le signalerons ultérieurement.

Quoi qu'il en soit toutes ces études expérimentales montrent que sur l'animal l'injection d'acétylcholine agit sur les voies biliaires et sur le pancréas. On obtient alors de fortes contractions vésiculaires en même temps qu'une sécrétion pancréatique importante. Devons-nous admettre ces données sans discussions ? C'est ce que nous allons examiner.

CHAPITRE III

CRITIQUE DES RÉSULTATS

Au cours du premier chapitre nous avons montré l'action propre de l'acétylcholine sur la vésicule. Nous avons acquis la certitude du pouvoir contractile important de cette drogue. N'y a-t-il pas cependant des arguments valables à opposer à notre méthode ? N'interprétons-nous pas comme phénomènes strictement vésiculaires certaines manifestations physiologiques dont le siège est ailleurs que dans la vésicule ?

C'est pour répondre à ces questions que nous allons maintenant faire l'étude critique de nos résultats.

Mais avant de discuter ces différents points il est une question préalable qui à notre sens domine toutes les autres. *La vésicule est-elle véritablement un organe contractile ?* Sans vouloir décrire ici tous les arguments apportés pour confirmer ou mettre en doute cette importante notion il nous semble nécessaire de passer rapidement en revue tous les arguments qui apportent à notre sens les preuves irréfutables de la contraction vésiculaire,

Certains auteurs nient encore la notion de contractilité vésiculaire au nom même de l'anatomie. Il suffit de lire au microscope une coupe de paroi vésiculaire pour affirmer qu'ils sont évidemment dans l'erreur.

On décrit en effet à la vésicule biliaire (Doyon) une riche musculature de fibres lisses comprenant deux couches.

La couche musculaire externe comprend le revêtement péritonéal et la couche principale de fibres lisses. Il convient d'insister sur la richesse de ce réseau musculaire disposé en mailles ovales et en anses, mailles unies entre elles par des faisceaux éparpillés. Le tout est orienté transversalement par rapport à l'axe de l'organe. Cette couche musculaire, a d'ailleurs dans toute la série animale une semblable disposition réticulaire, avec prédominance de fibres circulaires. Une telle disposition est, on le sait, favorable à une rétraction sur tous les diamètres. C'est même d'après Ranvier : « le plus parfait système au point de vue retrait, par contraction ».

La couche musculaire interne, peu importante, renferme ce que l'on peut appeler la muqueuse biliaire et un réseau contractile délié uni à cette dernière. Enfin Doyon a attiré encore l'attention sur l'importance d'une *formation musculaire* propre aux voies biliaires, véritable sphincter qu'a décrit Oddi.

La disposition du système nerveux est assez

particulière. Il existe des nerfs sans myéline. Leur disposition en plexus est caractéristique.

On note en effet deux ordres de disposition : Un plexus avec renflements nodaux et un plexus sans renflement ganglionnaire. De ces plexus partent des nerfs sensitifs se dirigeant vers la muqueuse et des filets moteurs innervant les vaisseaux et les muscles.

Cette étude anatomique ne permet donc pas d'accepter les idées de Sweet qui a insisté sur la pauvreté de la tunique musculaire de la vésicule. On ne peut s'arrêter non plus à une autre objection mal fondée de Boyden : à savoir que le tissu élastique ayant 3 fois plus d'importance que le tissu musculaire, le rôle du réservoir biliaire doit être surtout passif.

Par sa structure même, comme nous venons de le voir, la vésicule est un organe à *a priori* contractile. Il convenait de *le vérifier expérimentalement*.

Ayant à revenir ultérieurement sur certaines expériences démontrant la contractilité vésiculaire nous indiquerons, sommairement les noms des principaux expérimentateurs attachés à l'étude de cette question.

Bainbridge et Dale, Seizaburo-Okada, Mann et Giordano étudient tour à tour les contractions spontanées de la vésicule sur l'animal vivant.

Laborde, le premier, démontre l'existence certaine de contractions vésiculaires provoquées sur l'animal vivant sous l'action des agents chimiques, Ran-

vier, Doyon confirment cette contraction et la définissent « la plus lente de toutes celles qui sont connues ».

Bainbridge et Dale à nouveau, Langley, Fukujiro, Ischiyama, Taylor et Wilson, Whitaker, Mac Master et Elmann, plus récemment encore Higgins et Maan, apportent la preuve de l'action prédominante de la musculature propre du cholécyste.

Les travaux des physiologistes allemands : Demel, Bümmelkampff, Westphall confirment également cette manière de voir. Dietrich, Gerlach et Hertz observent la contractilité vésiculaire, sous l'influence du courant électrique sur le corps d'un supplicié, 28 minutes après la décapitation. Sachs, Pribram puis Ywao-Matsuo au cours de laparotomies sur l'homme vivant, constatent les contractions de la vésicule qui « s'aplatit comme un ballon ». Enfin pour mémoire citons: Kalk et Schöndube, Boyden, Whitaker, Enrico Benassi le prouvent formellement à l'aide de la cholécystographie.

Nos expériences viennent à leur tour apporter une nouvelle contribution à cette étude. Les résultats que nous avons obtenus nous paraissent peu critiquables car il paraît impossible de faire à notre méthode les objections qui diminuent singulièrement la valeur des procédés utilisés par nos devanciers.

Toutefois, afin d'en faire ressortir la supériorité, il nous la faut juger. Nous pensons que plusieurs facteurs peuvent intervenir pour nous donner en

quelque sorte l'illusion de la contraction vésiculaire par l'acétylcholine.

Nous avons effectivement à notre choix plusieurs procédés pour en vérifier l'action. Il y a donc :

1° *Un facteur technique* dont il nous faut tenir compte. Notre procédé d'enregistrement des mouvements vésiculaires est-il bien supérieur aux autres ?

2° Il nous faudra envisager un facteur : *organes adjacents*. C'est qu'en effet l'action de la drogue sur les organes voisins de la vésicule peut déterminer certains mouvements capables d'exprimer en quelque sorte le contenu vésiculaire sans que le cholécyste y prenne la moindre part active. A ce point de vue nous serons amené à examiner successivement :

Le jeu du diaphragme.

L'état de la masse intestinale et du duodénum en particulier.

I. — Facteurs techniques.

Avant nous certains expérimentateurs avaient déjà étudié la contraction du cholécyste au moyen de divers procédés.

A) EXPOSÉ CRITIQUE DES TECHNIQUES D'EXAMEN DES EXCRÉTIIONS DE LIQUIDES COLORÉS VÉSICULAIRES.

L'une des méthodes les plus usitées, a été l'introduction d'un colorant dans la vésicule biliaire

in situ, suivie de l'examen de l'excrétion de liquides plus ou moins colorés.

Ce procédé a été primitivement employé par Auster et Crohn puis repris par nombre de chercheurs ; Kawashima, Diamond, Stepp et Duttman entr'autres qui pour la majorité concluent à la non contractilité du cholécyste.

Il consiste après laparotomie, à injecter dans la vésicule du chien quelques centimètres cubes (2 à 5) d'une solution saline à 0,9 % de bleu de méthylène ou d'une suspension de poudre de carmin. On pratique, pour exciter les voies biliaires, une épreuve de Melzer-Lyon. Le duodénum incisé, après introduction d'une petite quantité de solution de sulfate de magnésie on constate, d'après les auteurs, une augmentation du flot biliaire, mais à aucun moment de bile bleue ou de bile rouge.

Nous ne pouvions reprendre cette méthode pour étudier la réponse vésiculaire à l'acétylcholine, car elle est éminemment critiquable.

Critique : Avec Chiray et Pavel nous reconnaissons que cette méthode soulève de graves objections. Notre opinion s'appuie sur plusieurs arguments :

a) Les produits colorants employés n'ont tout d'abord aucune tendance à se mélanger avec la bile. Ils ne peuvent diffuser et ce n'est qu'au bout de quelques heures qu'ils surnagent la bile. Il est facile de déduire que s'y on introduit 2 à 5 centimètres cubes de colorant dans une vésicule contenant 15 à 20 centimètres cubes de bile, au niveau

du fond qui est la partie la plus accessible, on a de grandes chances de ne récolter même après contraction vésiculaire qu'une bile non colorée (dans une expérience de courte durée).

Joseph Diamond a évité cette faute en remplaçant la totalité de la bile par le colorant.

b) Mais cet expérimentateur, comme les précédents, incise la paroi duodénale au niveau de l'ouverture du cholédoque. C'est là une autre erreur d'expérience. Pour qu'un réflexe se produise dans les conditions physiologiques normales, il faut en effet que soit respectée l'intégrité anatomique de la région de l'organe, siège du réflexe. Il est nécessaire qu'elle ne reçoive pas d'excitation anormale. C'est là une loi qui ne souffre aucune exception ; or dans cette méthode d'injection colorée il n'en est pas ainsi. Nous ignorons si le traumatisme duodénal n'a pas inhibé la contraction vésiculaire par lésion de la région du sphincter d'Oddi.

Nous ne pouvions donc recourir à cette méthode. A la rigueur il nous eut été possible d'adopter cette technique modifiée par Stepp et Duttman. Répétant l'expérience de Auster et Crohn ; pour ne pas léser le duodénum, ces auteurs, afin de récolter la bile vésiculaire, poussent à la faveur d'une fistule gastrique, une sonde au niveau de l'ampoule de Vater. Mais il nous a paru que cette méthode toute visuelle était trop grossière pour étudier scientifiquement l'action de l'acétylcholine. Cette même objection nous la ferons également à la technique

Diamond et Kawashima. Ceux-ci, pensant à la possibilité de l'action perturbatrice de l'anesthésie sur des réflexes, emploient la technique Auster et Crohn pour des épreuves de *longue durée*. Ils injectent toujours un colorant dans la vésicule et ils établissent en même temps une fistule duodénale au niveau de l'ampoule de Vater. Ils étudient la contraction vésiculaire soit dès le 2^e jour, soit même un mois après.

Mais là encore, ces expériences restent passibles de l'objection basée sur le rôle du traumatisme chirurgical qui bouleverse complètement le fonctionnement physiologique des organes.

c) Mann se mettant à l'abri des objections déjà formulées contre les méthodes précédentes, injecte sans anesthésie du rose bengal dans le sang de l'animal. Dans ces conditions le colorant passe au bout de 5 minutes dans la vésicule et au bout d'une heure il a pénétré dans la proportion de 50 %.

Nous ne pouvions nous servir de cette méthode. Il nous eut fallu sacrifier l'animal quelque temps après l'injection d'acétylcholine, afin de constater si la vésicule s'était vidée du colorant.

Là encore nous ferons remarquer ce qu'une telle méthode d'investigation, d'esprit trop simpliste, comporte d'erreur personnelle.

L'exposé critique que nous venons de faire des techniques, se basant sur l'examen de l'excrétion des liquides colorés vésiculaires nous montre que nous ne pouvions y avoir recours. Nous avons, che-

min faisant, formulé les objections principales qui nous les ont faites rejeter. Ce sont, en résumé, des techniques médiocres, empiriques, uniquement visuelles, qui n'emportent pas de preuves objectives indiscutables.

B) EXPOSÉ CRITIQUE DES TECHNIQUES D'EXAMENS GRAPHIQUES.

Nous croyons en effet que l'inscription graphique des phénomènes étudiés est le seul juge en matière expérimentale. Nous nous sommes d'ailleurs étendu sur ce sujet au début de ce travail.

Mais des techniques graphiques employées il en est certaines que nous considérons comme n'ayant que peu de valeur. Ce sont celles qui s'attachent à étudier la contraction vésiculaire sur l'organe *séparé* du corps de l'animal.

a) *Technique graphique de MM. Chiray et Pavel.*

En 1915 les Américains Loeb et Mac Whorter, plus récemment Ischiyama au Japon, en même temps que MM. Chiray et Pavel en France s'attachent à étudier *in vitro* les mouvements spontanés et provoqués de la vésicule biliaire.

En particulier ces derniers auteurs montent pour cette étude le dispositif suivant :

Appareil: Un fil utilisé comme moyen de transmission est fixé d'un côté à un levier muni d'un style ins-

cripateur léger et sensible, tandis que, de l'autre côté, il enlace un anneau prélevé sur la vésicule biliaire et relié par ailleurs à une tige immobile. Cette dernière, la vésicule et le levier sont disposés de telle manière que le tout puisse glisser sur un support en métal. Ce dispositif permet, lorsque la vésicule est en place, de la descendre dans un vase contenant du sérum dont la température est maintenue constante par un bain-marie électrique. Pour monter la vésicule, Chiray et Pavel la prennent dès qu'elle est détachée de l'animal, et après avoir coupé rapidement le fond et le col, attachent, comme il a été dit plus haut, cet anneau à l'aide d'agrafes de laboratoire d'un côté au fil du levier inscripteur, de l'autre à la tige fixe. Un dispositif permet de donner au fil de transmission la tension nécessaire à la sensibilité du levier inscripteur. Le sérum employé est la solution de Ringer additionnée parfois d'un tiers de sang défibriné.

Ajoutons qu'afin d'obtenir des contractions relativement énergiques ils ont soin de prélever la vésicule sur des chiens à jeun depuis 24 heures. Ils avaient noté la faiblesse des contractions des parois vésiculaires lorsque les animaux avaient eu récemment leur repas. Enfin ils opèrent à une température voisine de 41 degrés.

Résultats : Dans ces conditions expérimentales ils étudient les contractions vésiculaires spontanées, puis les réponses biliaires provoquées par divers agents physiques, chimiques et pharmacologiques.

C'est ainsi qu'ils obtiennent deux ordres de contractions spontanées :

Une première, la contraction de fond, lente à apparaître et encore plus lente à disparaître ; mettant plusieurs dizaines de minutes à s'établir et des heures à compléter son évolution ; assez semblable à celle obtenue par Doyon *in vivo*. Outre cette première contraction existe un second type fait d'ondes petites et fréquentes qui demandent quelques secondes pour évoluer et qui ne sont apparentes que dans les 10 à 12 premières minutes de l'expérience.

Passé ce délai ces petites contractions disparaissent comme si l'état de tension doucement progressive de la vésicule finissait par les absorber.

Utilisant la chaleur comme excitant ils obtiennent à 46 degrés une contraction brusque et très forte. Cette contraction thermique qui paraît être la plus forte de toutes peut être reproduite plusieurs fois au cours d'une même expérience ; mais elle devient de moins en moins accusée d'une fois à l'autre. Cette contraction reste cependant d'une importance plutôt théorique car dans les conditions normales jamais *in vivo* n'intervient une pareille température. Les mêmes auteurs étudient toujours à l'aide du dispositif précédemment décrit, l'influence sur la vésicule de certaines drogues à action élective sur le système nerveux végétatif.

La pilocarpine se montre nettement excitante de

la contraction vésiculaire, tant dans son amplitude que dans sa durée, qu'elle allonge.

L'ésérine paraît avoir une action à peu près similaire.

L'atropine ne leur semble posséder à ce point de vue aucune action bien nette, ni sur la grande contraction tonique spontanée, ni sur la contraction pilocarpinique.

Enfin l'adrénaline ne donne d'après eux aucun effet appréciable.

Quant à l'acétylcholine ils n'en étudient point l'action car à l'époque de leurs travaux (1924-1925) la préparation de ce produit n'est pas encore au point.

Critique : Bien que certaines de ces expériences paraissent jeter quelque lumière sur l'innervation de la tunique musculaire du cholécyste, démontrant par emploi des tests pharmacodynamiques l'action excito-motrice du vague, elles n'en sont pas moins critiquables dans leur principe même.

Physiologiquement il nous paraît irrationnel d'étudier les contractions d'un lambeau *isolé* de muscles et d'en conclure à la contractilité de l'organe dont il provient. Privé de ses connexions vasculaires et nerveuses qui assurent le fonctionnement synergique normal de tous les éléments constitutifs d'un viscère, ce lambeau de vésicule, mort en quelque sorte, n'a plus d'unité physiologique.

Il ne nous était donc pas possible d'employer leur

technique qui ne permet pas de se placer dans les conditions expérimentales requises.

b) *Technique de MM. Villaret, J. Besançon
et Marcotte.*

C'est pour obvier à cette grave objection que MM. Villaret, Justin Besançon et Marcotte ont fait porter leurs études *in vitro* sur une vésicule isolée, mais *entière* cette fois, et en opérant à *pression constante*.

C'est là un progrès indéniable sur les techniques précédemment exposées.

Déjà en 1925 Ischiyama avait expérimenté dans des conditions à peu près semblables. Mais l'appareillage dont il se servait était assez compliqué. Simplifiant la technique, les auteurs français, tout en conservant sa méthode, se sont servis du dispositif que nous allons décrire.

APPAREIL. — Un flacon rempli au tiers environ de liquide de Ringer Locke, est fermé à sa partie supérieure par un bouchon traversé par un tube de verre qui plonge jusqu'au fond du flacon et par un autre tube, plus court que le précédent, auquel est adapté une soufflerie. Celle-ci permet de faire monter le niveau du sérum de Ringer Locke dans le tube de verre plongeant jusqu'au fond du flacon. Ce dernier tube en T muni d'un robinet à trois voies, d'un côté à la vésicule biliaire entière, rem-

plie de liquide de Ringer Locke et de l'autre au moyen d'un tube en U à un tambour inscripteur de Marey, très sensible. Ce dispositif permet ainsi d'entretenir dans le cholécyste isolé une pression équivalente à la pression intérieure moyenne de la vésicule biliaire sur l'animal vivant.

MONTAGE DE LA VÉSICULE BILIAIRE. — Celle-ci est détachée avec précaution du corps du chien tué par piqûre bulbaire. Elle est débarrassée de son contenu, lavée dans du liquide de Ringer Locke chaud à 37-38 degrés environ. Puis ayant été montée sur la canule de l'appareil, la vésicule est complètement remplie de liquide de Ringer Locke ainsi que la tubulure comprise entre le robinet à trois voies et l'organe isolé. Le cholécyste est alors plongé dans un vase contenant du liquide de Ringer Locke constamment saturé d'oxygène et maintenu à 38 degrés dans un thermostat électrique. A ce moment seulement on manœuvre le robinet à trois voies pour mettre le cholécyste en relation avec le tube en U et lorsque la pression optima est atteinte on relie celui-ci au tambour de Marey.

La transmission des mouvements de la vésicule se fait donc par eau depuis l'organe isolé jusqu'au tube en U et de là par air jusqu'au tambour inscripteur. Un détail de technique qui pour les auteurs paraît avoir une très grande importance est la détermination avant l'expérience du pH de la solution de Ringer Locke. Ce pH doit toujours être ramené

entre 7, 6 et 7, 8, cette concentration en ions H leur ayant donné les meilleurs résultats.

RÉSULTATS. — Avec cette technique ils ont pu enregistrer les contractions spontanées normales de la vésicule biliaire isolée. Suivant les cas, on obtient des contractions faibles, moyennes ou fortes.

Dans le plus grand nombre d'expériences, les contractions sont fortes, rythmées toutes les 2 minutes environ. Dans l'intervalle de deux de ces contractions se trouvent parfois, et pour ainsi dire greffées sur chacune d'elles, de toutes petites contractions secondaires faibles et plus rapides.

La durée de la contraction forte est très variable, de 10 secondes à une minute et demie environ, mais le plus fréquemment de 20 à 30 secondes.

L'amplitude est très variable également et change considérablement pendant l'expérience. Elle semble plus forte lorsque les chiens sont à jeun depuis 24 heures.

A côté de ces mouvements rythmiques propres du cholécyste isolé, cette technique a également permis à MM. Villaret J. Besançon et Marcotte de vérifier que cet organe se contracte fortement sous l'influence des doses les plus minimes de différentes substances (pilocarpine, diverses eaux minérales) et est ensuite relâché par des substances antagonistes, telle que l'atropine.

CRITIQUE. — Tout en reconnaissant le progrès indéniable apporté par l'expérimentation sur la

vésicule *entière*, à *pression constante*, nous nous permettons là encore de faire les mêmes critiques que nous avons formulées contre les expériences de Chiray et Pavel antérieurement relatées.

Si l'organe est complet, il n'en reste pas moins vrai qu'on l'étudie *isolé*, hors de l'organisme et par conséquent sans les relations neuro-vasculaires qui le rendent solidaire des autres viscères dans des conditions physiologiques normales ; relations qui vraisemblablement sont capables de modifier les résultats obtenus.

Si ces expériences tendent à pouver l'existence de centres nerveux autonomes intra-muraux, elles ne permettent pas, nous semble-t-il, de transposer les résultats dans le domaine clinique, là où les synergies fonctionnelles existent et assurent l'harmonie heureusement équilibrée qu'est la vie.

* * *

Nous venons d'examiner longuement les différentes méthodes qui permettent d'étudier au laboratoire la contraction vésiculaire. Nous avons vu au sujet de chacune d'elles, les critiques qu'elle soulevait. Nous ne pouvions employer de telles méthodes pour étudier avec toute la rigueur désirable l'action acétylcholinique.

Nous pensons au contraire que la technique que nous avons utilisée et décrite au début de ce travail doit être considérée comme une technique

générale d'études expérimentales des phénomènes vésiculaires spontanés ou provoqués.

La sensibilité toute particulière de notre instrumentation due à l'emploi d'un manomètre à inertie pratiquement nulle.

La constance des résultats que nous avons obtenus.

Le fait d'opérer sur le vivant dans les meilleures conditions possible d'observations physiologiques.

L'objectivité même des phénomènes constatés, grâce à l'emploi de la méthode par inscription graphique.

La rigueur de notre expérimentation.

Nous permet de conclure à la supériorité de notre méthode sur celles de nos devanciers.

II. — Facteur organes adjacents.

Si le facteur d'ordre technique pur ne nous paraît pas devoir perturber l'expression graphique des phénomènes que nous avons constatés, les contractions obtenues sont-elles bien réelles ? Il est en effet certaines causes d'erreurs qu'il nous faut maintenant réfuter et qui aux dires de certains auteurs seraient inhérentes à l'expérimentation sur l'animal *vivant*.

D'après ceux-ci le fonctionnement normal de la vésicule étudié *in-vivo* est forcément troublé par le jeu simultané des organes voisins : diaphragme, estomac, intestins.

Cette objection n'a à notre sens aucune valeur, surtout lorsque l'on étudie l'action de l'acétylcholine. *Sans que les organes adjacents y prennent la moindre part, la drogue seule, par sa propre action, est capable de déterminer l'expulsion du contenu vésiculaire.*

Voici pourquoi nous l'affirmons :

a) MOUVEMENTS DIAPHRAGMATIQUES RESPIRATOIRES.

On peut nous objecter que les contractions obtenues spontanément, ne sont que la traduction des mouvements respiratoires imprimés à la vésicule par le diaphragme, exprimant en quelque sorte le contenu de celle-ci à chaque inspiration.

Il n'en est rien : la simple inspection du thorax du chien en expérience le prouve. Il suffit d'observer sa respiration et d'en comparer le rythme à celui des contractions vésiculaires. Un pneumographe permettrait à la rigueur de s'en rendre compte. D'ailleurs nos courbes montrent l'existence de ces mouvements diaphragmatiques, mais ils sont si minimes par rapport aux mouvements proprement vésiculaires que leur action est tout à fait négligeable. Ces mouvements thoraciques purement passifs n'ont aucune action sur le vidage de la vésicule.

A ce sujet, rappelons que Winkelstein a soutenu *l'évacuation passive du cholécyste*. Cet auteur fixe quatre petits morceaux d'argent sur la paroi antérieure de la vésicule d'un chien en les disposant en

carré. Quand le traumatisme opératoire est effacé, on étudie à l'aide des rayons X les variations réciproques de ces quatre index. Dans ces conditions l'auteur n'a pu constater aucun rapprochement des quatre morceaux d'argent, soit pendant le jeûne, soit au cours de la digestion. Au contraire ceux-ci s'assemblent d'une façon régulière à la fin de chaque inspiration.

Sur ces constatations, Winkelstein et Ashner avaient nié la contraction vésiculaire. Ils avaient admis que le vidage de la vésicule est une opération purement passive, concluant au rôle exclusif des mouvements respiratoires sur son évacuation. Tout le mécanisme de ce phénomène se réduirait d'après eux, à l'abaissement du tonus du sphincter d'Oddi, sous certaines actions, (nerveuse ou passage de chyme par exemple) la bile se déversant alors dans le duodénum à la faveur de la pression vésiculaire respiratoire,

Cette hypothèse hardie est à tout le moins inapplicable aux poissons, qui ont une vésicule biliaire et pas de mouvements respiratoires. Higgins et Mann ont bien montré en effet que chez le brochet dont la respiration se fait par branchies, sans intervention du diaphragme, la vésicule biliaire se vide aussi bien sous l'action des graisses que chez les mammifères.

D'autre part, parmi les auteurs qui dans ces derniers temps ont observé l'écoulement biliaire au niveau de la papille de Vater, aucun n'a jamais

mentionné un rythme d'évacuation, réglé sur les mouvements respiratoires. Si les expériences avec bile vésiculaire colorée artificiellement (expériences que nous avons relatées plus haut) n'ont pas, comme le voulaient leurs auteurs, démontré l'absence de contractilité vésiculaire, du moins auraient-elles pu manifester l'action du rythme respiratoire sur l'écoulement biliaire.

Il n'en n'a rien été bien que les conditions expérimentales fussent par ailleurs favorables.

Enfin Whitaker ayant injecté avec de l'huile iodée, une vésicule de chat, a pu constater par la radiographie, que ni l'inspiration, ni l'effort ne réalisaient le vidage ; même quand le sphincter d'Oddi était coupé.

Tout ceci contredit formellement cette théorie de l'évacuation vésiculaire passive sous l'influence de la pression respiratoire.

Le jeu du diaphragme n'est pour rien dans les contractions efficaces de la vésicule.

Il s'inscrit sous forme de petites ondulations sur nos tracés, ainsi que nous l'avons dit plus haut. « Ondulations respiratoires » n'intervenant nullement dans la chasse vésiculaire.

D'autre part on pourrait nous objecter que l'acétylcholine possède une action sur les phénomènes mécaniques de la respiration. Mais cette action ainsi que Justin Besançon l'a démontrée expérimentalement, loin d'augmenter l'amplitude des mouvements respiratoires, la diminue tout au contraire et la supprime parfois complètement. Quant au rythme res-

piratoire, après injection veineuse d'acétylcholine chez l'animal, il est sensiblement le même que celui de la respiration normale.

Ainsi donc les mouvements du diaphragme n'ont rigoureusement aucune action sur les contractions vésiculaires déterminées par l'acétylcholine.

b) MOUVEMENTS DE LA MASSE INTESTINALE.

Les mouvements de la masse intestinale n'entrent pour rien dans cette contraction.

On peut en effet nous objecter que la vésicule par son contact intime avec les anses intestinales est soumise aux variations volumétriques que subit l'intestin, soit spontanément, soit sous l'influence de la drogue. Ainsi les réponses vésiculaires enregistrées risquent-elles de perdre toute autonomie, et de n'être que la conséquence passive des mouvements des organes adjacents.

Il y a plus de 30 ans Doyon écrivait à ce sujet dans son travail fondamental sur la contractilité des voies biliaires des phrases qui restent d'actualité :

« On reconnaîtra qu'il est peu probable que l'action du diaphragme, de l'estomac ou du duodénum, puisse s'exercer sur la vésicule ou les voies biliaires, d'une manière efficace, dans les conditions physiologiques normales. On ne comprendrait pas du reste qu'il puisse en être ainsi. Comment admettre qu'à chaque secousse un peu vive, la bile soit déversée en plus grande abondance dans le duodénum ? Le

fonctionnement des organes n'est pas laissé ainsi au hasard. Aussi admettons-nous que les voies biliaires constituent un appareil de régulation de l'excrétion de la bile. »

Expérimentalement, par la méthode graphique, nous avons pu nous rendre compte, que sous l'influence de l'*adrénaline*, la vésicule tout comme l'intestin se dilate.

Si la vésicule était aussi sensible qu'on le dit aux compressions extrinsèques ne devrait-elle pas se contracter quand l'intestin grêle se relâche ? Mais cette contraction même nous sert de test lorsque nous commençons un tracé. La vésicule en situation profonde est parfois tirillée et désinsérée du foie au cours de la mise en place du ballon à son intérieur. Une injection d'adrénaline est systématiquement pratiquée. Si le tracé vésiculaire indique sous cette influence une contraction, l'expérience doit être considérée comme nulle ; car la vésicule, du fait du traumatisme qu'elle a subi, est comme inerte ou paralysée.

D'ailleurs l'action de l'acétylcholine sur l'intestin, est une action tonique, contractile. Comment dès lors concevoir qu'une diminution de volume de la masse intestinale, et par suite, qu'une diminution de pression sur la vésicule, fasse contracter celle-ci ?

Cet argument nous servira également à réfuter une dernière critique qu'on pourrait nous faire :

c) MOUVEMENTS DUODÉNAUX.

Les contractions enregistrées ne sont pas réelles. Elles n'indiquent qu'un vidage des voies biliaires sous l'influence soit d'une *aspiration duodénale* soit de la *dilatation du sphincter d'Oddi* ?

Pour qu'il y ait aspiration, il faudrait qu'il y eut diminution de tension intraduodénale, autrement dit, dilatation du duodénum. Or c'est justement l'inverse qui se produit. L'acétylcholine fait violemment contracter le duodénum, à tel point, qu'en clinique la sonde d'Einhorn est parfois chassée et remonte dans l'estomac.

De plus, expérimentalement nous avons pu nous rendre compte que les contractions de la vésicule se produisaient encore après ligature du cholédoque ; ce qui exclut le phénomène de l'aspiration duodénale. Elles se produisent aussi même après ligature du col de la vésicule, ce qui exclut l'action dilatatoire du sphincter d'Oddi : voire l'augmentation de la tension vésiculaire par un afflux brutal de bile hépatique dans la vésicule.

* * *

De toutes ces discussions nous sommes obligé de conclure que ce sont bien les contractions vésiculaires que nous avons obtenues par *action propre de l'acétylcholine* sur la vésicule biliaire du chien.

C'est un produit qui, à l'expérience, s'est montré d'une efficacité remarquable ainsi que nous le verrons dans la partie clinique de notre travail.

D'ailleurs, afin de consolider cette opinion nous voulons apporter pour confirmer notre thèse d'autres arguments qui lèvent à n'en point douter toute suspicion qu'on pourrait avoir à cet égard.

CHAPITRE IV

ARGUMENT PHARMACOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE.

Pour expliquer et démontrer l'action *élective* de l'acétylcholine de la vésicule biliaire, nous apportons encore d'autres preuves tirées :

l'une de l'action simultanée de l'atropine et de l'acétylcholine sur le cholécyste,

les autres de l'étude radiologique après cholécystographie.

I. — Argument pharmacologique.

La spécificité de l'action de l'acétylcholine sur les mouvements de la vésicule biliaire nous est donnée par l'étude d'action de cette drogue combinée à l'action de l'atropine.

Afin de la mettre en évidence on fait l'expérience suivante :

On injecte à un chien par voie intra-veineuse 1/2 à 1 milligramme d'atropine par kgr. d'animal. On ne constate aucune action vésiculaire. Si dans les minutes qui suivent on injecte des doses croissan-

tes d'acétylcholine, on s'aperçoit que les réponses vésiculaires qui étaient fortes au début, diminuent progressivement d'intensité, puis s'annulent, s'inversent. On transforme ainsi l'hypertonie vésiculaire en hypotonie, en même temps que le tracé artériel montre une hypertension succédant à l'hypotension acétylcholinique bien connue.

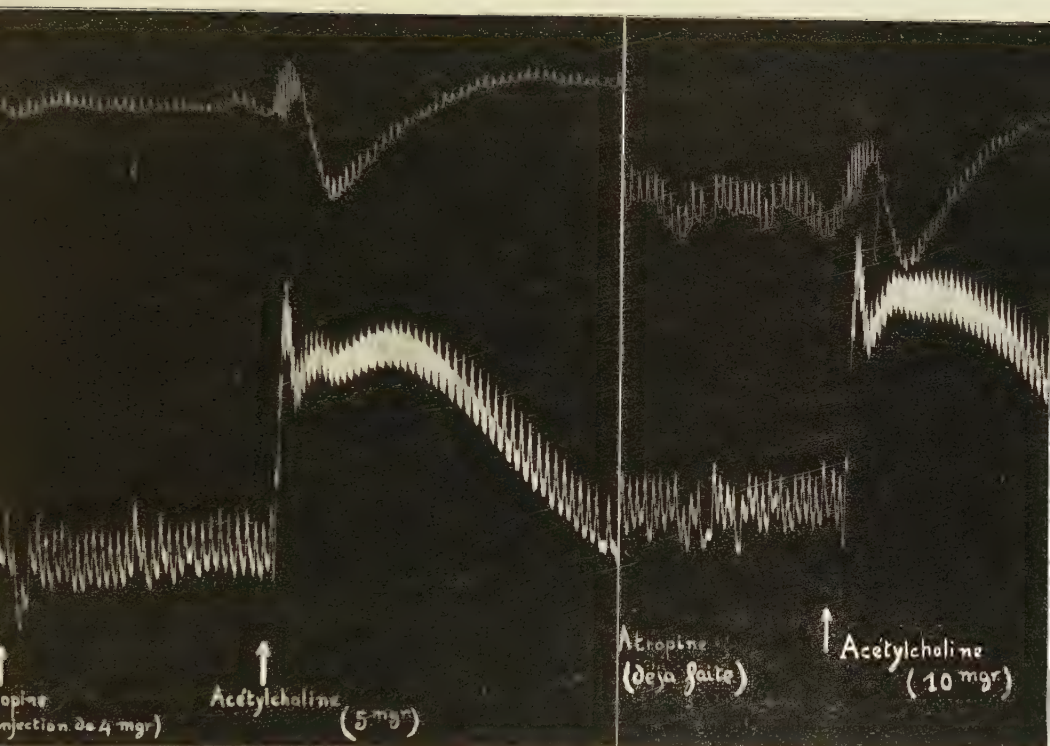
Cet artifice pharmacodynamique montre bien que l'acétylcholine agit d'une manière formellement spécifique sur le tonus de la vésicule biliaire. Mais de cette expérience on ne peut conclure que cette action est d'ordre purement musculaire ou d'ordre purement nerveux.

Ce que l'on sait actuellement de l'innervation de la vésicule et de l'action de l'acétylcholine sur l'organisme permet cependant d'envisager cet effet comme le résultat de l'excitation du pneumogastrique.

A l'inverse de Doyon pour qui le splanchnique était le nerf moteur de la vésicule, les auteurs récents : Bainbridge, Dale, Westphal, Lieb, Mac Worther, Ischiyama, Chiray et Pavel estiment que le nerf vague est le nerf excito-moteur des voies biliaires; l'excitation du sympathique n'intervenant que dans l'ouverture du sphincter d'Oddi.

De fait lorsqu'on injecte par voie veineuse l'acétylcholine chez l'animal, on constate une excitation intense du parasympathique qui se révèle outre la bradycardie et la chute de tension artérielle par une salivation extrêmement marquée. Cet effet

PLANCHE III



6. — Injection vemeuse d'acétylcholine de 5 milligrammes, succédant à une injection d'atropine de 4 milligrammes. L'action sur la vésicule apparaît nettement hypotonisante (tracé supérieur) et l'action vasculaire est nettement hypertensive. L'atropine inverse donc à la fois l'action hypertensive sur les vaisseaux et l'action hypertonique sur la vésicule.

excitant du vague n'intéresse d'ailleurs que les terminaisons motrices du nerf et ne touche en rien aux fibres centripètes ; autrement dit l'injection d'acétylcholine chez l'animal laisse intacte la conduction sensitive du vague (Villaret, Bariéty et J. Besançon).

A la suite des travaux de Loewy sur le transport humoral de l'excitation nerveuse, il est permis d'aller plus loin dans l'explication du mécanisme de cette action. On peut se demander si la contraction vésiculaire par l'acétylcholine n'est pas le résultat de l'excitation directe des ganglions auto-moteurs intra-muraux par le produit même agissant alors telle une véritable hormone. C'est là une notion qui n'est pas encore éclaircie. Tout au plus peut-on dire que s'il n'est pas démontré à l'heure actuelle que l'acétylcholine est une hormone normalement sécrétée par l'organisme, du moins ses effets physiologiques semblent se rapprocher, par bien des points, de celui des parhormones connues.

II. — Arguments cholécystographiques.

Il est enfin une autre série d'arguments qui militent en faveur de l'action kinétique de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire : ce sont ceux que l'on tire des examens radiologiques pratiqués après cholécystographie et injection d'acétylcholine.

Introduite en médecine par Evarts, A. Graham et W. H. Cole la cholécystographie utilisée pour la

première fois par Kalk et Schöndube, a permis d'observer la diminution rapide de l'ombre vésiculaire à la suite d'injection d'extrait hypophysaire.

Puis Boyden a ensuite constaté les modifications frappantes de l'ombre vésiculaire examinée radiologiquement chez l'homme pendant la digestion, et particulièrement à la suite de l'ingestion d'excitants vésiculaires tels que : le jaune d'œuf et la crème de lait.

Whitaker a fait des observations analogues à l'aide de l'huile iodée injectée dans la vésicule du chat. Dans ces conditions l'étude radiologique lui a permis de constater la contraction vésiculaire et de l'analyser. D'après cet auteur il est fréquent de voir la vésicule s'allonger au moment où elle commence à se vider, phénomène en rapport avec la prépondérance des fibres circulaires sur les autres. Sur l'animal placé dans les conditions normales, c'est-à-dire : le fond de la vésicule étant en position déclive, cette elongation est suivie d'une ascension d'huile iodée en dehors de la vésicule après forçage du canal cystique. Au bout d'une heure ou deux d'évacuation, on constate que l'ombre vésiculaire perd son profil tubulaire d'activité pour revenir au contour arrondi primitif.

Expérimentant, toujours sur l'animal, Enrico Benassi de l'Université de Palerme, étudia il y a quatre ans environ par la cholécystographie l'efficacité de la choline et de l'acétylcholine sur les mouvements vésiculaires. Cette méthode d'examen effectuée à

l'aide de radiographies en série après injections de tétraïode, lui avait déjà servi utilement pour observer sur des animaux parfaitement indemnes de tout traumatisme et dans des conditions qu'on peut considérer physiologiques, la fonction motrice de la vésicule biliaire. Il put ainsi mettre en relief par une telle méthode l'influence de certaines drogues sur la motricité du cholécyste et l'excrétion de la bile vésiculaire.

De l'examen critique des résultats qu'il avait obtenus, en tenant compte du tropisme particulier à chacune des substances étudiées, qui électivement, se portent sur l'une des deux parties du système nerveux végétatif, Benassi avait aussi confirmé *l'action motrice du nerf vague sur la vésicule*. C'est ainsi que l'excitation du pneumo-gastrique par la muscarine, la pilocarpine, la physiostigmine, l'ergotamine, l'extrait postérieur d'hypophyse déterminait des contractions plus ou moins marquées de la vésicule, et en conséquence un afflux plus ou moins rapide de bile dans le duodénum. Au contraire la paralysie du vague par l'atropine provoquait une dilatation vésiculaire et un retard de l'évacuation provoquée par le passage de substances alimentaires dans le duodénum.

Poursuivant ses travaux, toujours par la cholécystographie, il essaya de rechercher l'influence essentielle de la choline et de l'acétylcholine. A la choline ou hydrate de triméthyl-oxéthylammonium il reconnaît une action nettement excitante sur le sys-

tème nerveux parasympathique ; action soupçonnée par la présence du radical oxy-éthyl.

A son éther-sel acétique, c'est-à-dire à l'acétylcholine il reconnaît une action parasympathicotrope de beaucoup supérieure grâce aux expériences que nous rapportons ici :

Sur un chien de petite taille tenu à jeun pendant 18 heures, Benassi a injecté par voie intra veineuse 0 gr. 20 par kgr. de tétraïode sodique de Merck en solution à 10 %, stérile et de préparation récente. L'animal est laissé ensuite au jeûne absolu. On compare alors à l'aide de plusieurs radiographies les ombres successives de la vésicule. Dans la période de visibilité maximum de celle-ci (en général 9 heures après l'injection), on relève la forme et les dimensions de la vésicule. On administre l'acétylcholine et par radiographie on suit les éventuelles modifications des dimensions et de l'opacité de l'image vésiculaire.

Injectant 3 mgr. d'acéthylcholine par kgr. d'animal, de petites doses par conséquent, on n'observe aucun effet appréciable sur la motricité vésiculaire.

Injectant de fortes doses au contraire, 3 centigrammes par kgr. on constate du myosis, de la sialorrhée, parfois des vomissements et de la diarrhée ; mais, de plus, 5 à 6 minutes après l'injection, l'image vésiculaire diminue très notablement de volume, sa forme est modifiée, indice indubitable de l'action cholécystokinétique de l'acétylcholine.

ETUDE CHOLÉCYSTOGRAPHIQUE CLINIQUE.

Ces expériences, nous les avons confirmées nous-même en pratiquant des radios en série après injection d'acétylcholine à certains malades.

La vésicule saine donnant rarement une image radiologique nette, même lorsque le sujet est bien préparé, nous avons donc pratiqué ces examens après cholécystographie. Cette méthode d'exploration actuellement bien réglée, ne présentant aucun danger sérieux, deux voies différentes s'offraient à nous pour l'introduction du tétraiodophénolphtaléinate de soude dans l'organisme : la voie intra-veineuse et la voie buccale. Le premier procédé donnant souvent naissance à certains incidents tels que, sensation de malaise, céphalée, vertiges, nausées, vomissements, parfois hypotension assez impressionnante, nous avons préféré recourir au second procédé absolument inoffensif. Aussi est ce *per os* que nous avons donné le tétraiode à nos malades. Bien qu'on ait reproché à ce procédé d'être moins régulier que la voie veineuse, en observant une bonne technique, l'absorption buccale du tétraiode constitue un procédé aussi fidèle que l'injection intra-veineuse.

On peut d'ailleurs sans inconvénient utiliser le tétraiode dans tous les cas, même au cours des ictères bien établis. Toutefois, il est bon de se rappeler que cette épreuve n'est positive que dans 80 %

des cas environ ; aussi est-on parfois obligé de répéter cette exploration.

La technique que nous avons employée est la suivante :

Il nous a paru bon de préparer le malade pendant deux jours au moins avant l'examen. Pendant cette période on lui donne le matin un peu de sulfate de soude ; son alimentation qui doit être restreinte sera uniquement composée de purées de légumes tamisées et de fruits cuits, les boissons doivent être alcalinées. Il y a intérêt avant le repas à nettoyer l'intestin par un bon lavement évacuateur, après lequel le sujet prend une dernière fois des aliments. En même temps il avale le tétraïode soit en capsules kératinisées dosées à 0 gr. 30 de produit et dont le nombre varie suivant le poids du sujet (12 à 15 capsules), soit en poudre composée à la dose d'une vingtaine de grammes (Foriod). En général la dose de tétraïode nécessaire et suffisante pour un examen est de 4 gr. environ pour un adulte de 60 kgr. Capsules ou poudre doivent être prises en plusieurs fois dans l'espace d'une heure par exemple. Après leur absorption le sujet doit observer un jeûne absolu ; l'expérience montre qu'il n'y a pas d'inconvénient à lui laisser cependant absorber un peu d'eau de Vichy.

Quelquefois il y a intolérance. Quelques heures après la prise de tétraïode le sujet présente des nausées et de la diarrhée, ou des vomissements : Ces phénomènes ont l'inconvénient d'expulser le sel

opaque ; force est alors de ne pratiquer l'examen que quelques jours après.

L'ombre de la vésicule commence généralement à se dessiner 6 à 9 heures après l'ingestion. Elle augmente d'intensité pour atteindre son maximum vers la douzième ou seizième heure, et décroît ensuite. Nous avons l'habitude de faire prendre le tétraiode au repas du soir et de pratiquer l'examen le lendemain dans le courant de la matinée.

Nous repérons alors sous l'écran la vésicule injectée. Son ombre en forme de poire est allongée dans le sens vertical, appendue en quelque sorte à la partie moyenne du bord inférieur du foie, répondant dans les conditions normales par sa partie supérieure à la 12^e côte droite, et par son pôle inférieur à la 3^e ou 4^e vertèbre lombaire.

Le malade étant allongé sur la table, nous injectons par voie veineuse 5 centigrammes d'acétylcholine, puis nous prenons des clichés en série. Quelques minutes après l'injection les clichés révèlent une diminution des dimensions de l'ombre en même temps que l'image se dessine plus foncée. Une éjaculation du produit opaque se fait dans le cystique puis le cholédoque apparaît, enfin une tache se produit dans le duodénum, indice de l'évacuation dans l'intestin.

La vésicule reprend sa forme primitive mais moins visible. Quand on réinjecte de nouvelles doses d'acétylcholine on peut voir 2 ou 3 nouvelles contractions se dessiner, moins importantes que la pre-

mière toutefois ; plus lentes dans leur apparition moins efficaces également.

Voilà donc, surprise sur le fait même, la contraction vésiculaire sous l'influence de l'acétylcholine, aussi nettement qu'on pouvait le désirer chez l'homme, dans les conditions qu'on peut sans peine considérer comme absolument normales.

* * *

Jusqu'à présent nous avons exposé les résultats expérimentaux de nos recherches. Toutes les méthodes dont nous nous sommes servi : méthode spéciale d'inscription graphique — méthode pharmacologique — méthode radiologique, concourent à prouver de façon indiscutable l'action propre de l'acétylcholine sur la motricité vésiculaire.

L'acétylcholine, qui, expérimentalement, s'était révélée un puissant agent contractile de la vésicule, s'est montrée sur le terrain clinique apte à réaliser très sûrement et très simplement le drainage médical des voies biliaires.

Il restait à transposer ces données expérimentales dans la pratique. Dans les chapitres qui vont suivre nous verrons que leur bien-fondé a été vérifié une fois de plus et que le diagnostic, la thérapeutique, la pathogénie même de certains troubles biliaires et pancréatiques sont susceptibles d'en avoir profité.

DEUXIÈME PARTIE

Etudes cliniques sur
l'acétylcholine et l'expression
bilio-pancréatique.

GÉNÉRALITÉS

Nous avons montré au cours de la première partie de cet exposé, comment nous avons acquis la certitude expérimentale de l'action de l'acétylcholine sur l'expression bilio-pancréatique. Fort de ces résultats expérimentaux, nous nous sommes cru autorisé à étudier cette double action sur certains malades dont l'état nécessitait, dans un but diagnostique ou thérapeutique, le drainage de leur système pancréatico-biliaire.

Encouragé par l'innocuité absolue des injections intra-veineuses d'acétylcholine faites dans le service de M. le professeur Loeper, par M. le Dr Lemaire, lors de ses études sur la pression rachidienne, même chez des individus âgés, nous n'avons pas hésité, chaque fois que le tubage duodénal était indiqué, à provoquer l'expression vésiculaire par l'acétylcholine.

L'injection veineuse chez l'homme peut paraître osée, surtout si l'on se rappelle que l'acétylcholine est, par cette voie, infiniment plus toxique que par voie musculaire ou sous-cutanée. Mais cependant J. Besançon a constaté son innocuité, même à la dose de 20 cgr., et chez l'homme il lui a été donné

d'injecter dans les veines à plusieurs reprises, 10 cgr. d'acétylcholine en un temps n'excédant pas trois minutes, sans obtenir de malaise général malgré la chute de la pression artérielle.

Dans aucune de nos observations nous n'avons vu survenir d'accident. L'effet est en tout cas infiniment plus certain et plus rapide qu'en utilisant la voie hypodermique.

Nous exposerons ci-après notre méthode de recherches cliniques, puis nous la comparerons aux deux procédés principaux que nous avons à notre disposition pour exprimer le contenu vésiculaire, c'est-à-dire avec l'épreuve de Meltzer-Lyon au sulfate de magnésie et avec l'épreuve à l'hypophyse. Dans un troisième chapitre nous donnerons les observations des malades traités par notre méthode afin d'en déduire les principales indications et contre-indications. Enfin nous verrons quelles déductions pathogéniques entraîne l'emploi de l'acétylcholine dans les syndromes bilio-pancréatiques.

CHAPITRE I

EXPOSÉ DE NOS RECHERCHES CLINIQUES

I. — Technique de notre méthode.

SON PRINCIPE.

La méthode employée au cours de ces recherches consiste à introduire dans le duodénum la sonde d'Einhorn et dès qu'elle est en place d'injecter dans les veines du malade 5 à 10 cgr. d'acétylcholine. On provoque ainsi une expression biliaire en même temps qu'une expression pancréatique.

Sur le liquide ainsi retiré, on peut dès lors étudier quantitativement et qualitativement la bile des voies biliaires extra-hépatiques ainsi que la sécrétion externe du pancréas. Chaque fois que l'expérience de Meltzer-Lyon a été possible nous l'avons employée concurremment afin de comparer les deux méthodes pour en tirer les déductions théoriques et pratiques que la confrontation des résultats imposait.

TECHNIQUE.

C'est donc au tubage duodénal que nous avons eu recours pour étudier l'action kinétique puissante de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire. Parmi les procédés imaginés pour recueillir la bile sur le vivant, c'est en effet le seul qui nous a paru susceptible de donner les meilleurs résultats.

Bien que tardivement venu dans la pratique clinique courante, le tubage duodénal déjà si fécond en données précieuses concernant la pathologie hépato-intestinale, nous a séduit par sa simplicité et son innocuité. C'est lui qui nous a donné droit de regard sur la cavité duodénale « carrefour véritablement fondamental des actes digestifs ». Et c'est au titre « de véritable biopsie biliaire » — et ajouterons-nous « pancréatique » — ainsi que l'écrivaient MM. Chiray et Semmelaigue, en 1922, que nous l'avons employé avec son instrumentation et sa technique définitive.

INSTRUMENTATION.

Afin de puiser directement dans le duodénum les liquides qui s'y déversent, nous nous sommes servi de la sonde duodénale d'Einhorn.

Celle-ci est essentiellement composée de 2 pièces : une olive métallique et un tube de caoutchouc. L'olive métallique est fixée à l'extrémité du tube. C'est la pièce essentielle de l'appareil mesurant

23 mm. dans sa plus grande largeur. Elle est creuse et ses parois sont ajourées, percées de petits orifices à travers lesquels le liquide duodénal peut pénétrer dans la cavité intérieure et de là dans le tube. Celui-ci est fait de caoutchouc souple mais cependant assez rigide pour résister à l'écrasement que peut produire soit l'aspiration à la seringue, soit la pression des sphincters gastriques : cardia et surtout pylore. Il mesure 1 m. de long et 3 à 4 mm. de diamètre. Extérieurement sur ses parois, 3 repères sont marqués, I, II, III et situés respectivement à 49, 56 et 70 cm. de l'olive. Ils servent, théoriquement du moins, à situer la position de celle-ci par rapport aux divers segments du tube digestif. L'olive est au cardia quand la marque I est en regard des arcades dentaires ; au voisinage du pylore quand arrive le repère II et dans le duodénum quand la sonde a été déglutie jusqu'à l'indice III. Cependant pratiquement ce mode de repérage n'a aucune valeur et nous verrons ultérieurement pour quelles raisons nous n'en avons pas tenu compte, et quels moyens plus parfaits nous avons à notre disposition pour apprécier la position de l'olive au cours de sa descente vers le duodénum.

Dans l'appareil type d'Einhorn, on adapte à l'extrémité supérieure du tube une seringue qui communique avec lui par un robinet à double direction. Le dispositif permet d'aspirer le contenu duodénal et de le refouler ensuite dans un récipient sans séparer la seringue du tube.

En fait nous ne nous sommes jamais servi d'un tel aspirateur. Une banale seringue en verre de 20 cmc. suffit toujours pour faire l'aspiration du liquide duodénal : on réalise effectivement un système suffisamment étanche en engageant l'embout métallique de la seringue dans l'extrémité libre du tube souple.

Afin d'avoir des résultats comparables nous avons pratiqué le tubage *à jeûn* après avoir « préparé le malade ». Cette préparation consiste surtout à l'isoler des autres hospitalisés pour le soustraire aux influences de la salle commune, car cette ambiance n'est pas favorable, nous semble-t-il, à cette épreuve. Il est nécessaire d'obtenir le calme complet et la confiance absolue du patient, bref de créer une atmosphère « propice », sinon le pylore qui réagit avec une extrême sensibilité aux excitations, même d'ordre émotionnel, se spasme et ne se laisse pas franchir par l'olive de la sonde.

Pour introduire la sonde il est préférable que le malade assis introduise lui-même l'olive au fond du pharynx. Quelques mouvements de déglutition aident à franchir l'isthme pharyngé, puis la sonde descend spontanément, sa progression étant facilitée par le péristaltisme normal de l'œsophage ainsi que par quelques déglutitions du malade. Une fois l'olive au cardia, il convient de mettre le malade en décubitus latéral droit et il nous semble préférable de le laisser dans cette position jusqu'à la mise en place du tube dans le duodénum. L'olive est alors dans l'es-

tomac et par aspiration on retire un mélange de salive et de liquide gastrique incolore, d'aspect un peu trouble, acide, rougissant le papier au tournesol bleu. Le décubitus latéral droit favorisant le passage du pylore, celui-ci est franchi à son tour. Le temps critique de l'intubation est passé et 1 heure 1/2 à 2 heures après le début de l'opération, si la progression de l'olive s'est bien accomplie, le tube avec l'olive se trouve dans la seconde portion du duodénum. A ce moment, si le tubage est réussi, on voit sortir spontanément des gouttes d'un liquide couleur jaune d'or, c'est le liquide duodénal, mélange de suc duodénal proprement dit, de suc pancréatique et de bile, celle-ci communiquant au liquide sa coloration particulière. Il arrive quelquefois que le liquide ne s'écoule pas. Il ne vient qu'après l'avoir aspiré à l'aide de la seringue. De toute manière les premières gouttes de liquide obtenues sont troubles et acides parce que fortement mélangées de suc gastrique : elles ne sont d'aucune utilité. Puis, s'établit l'écoulement d'un liquide de plus en plus pur, neutre, puis alcalin, faisant franchement bleuir le papier au tournesol rouge.

Le tube restant en place et le malade étant allongé, on lui injecte lentement par voie intraveineuse après précautions d'usage 5 à 10 centigrammes d'acétylcholine et voici ce que l'on constate :

CONSTATATIONS.

Au point de vue du malade, nous le répétons, l'injection veineuse d'acétylcholine est admirablement supportée. Le plus souvent on ne note rigoureusement rien. Il nous est arrivé de pratiquer une semblable injection chez des cardiaques notoires en état d'hyposystolie sans avoir noté jamais le moindre incident. Parfois le sujet accuse un peu d'anxiété, et de petites sensations d'angoisse qui durent à peine une seconde. En auscultant le cœur on note alors une à deux extra-systoles, fugaces d'ailleurs. Il s'agit dans ces cas de l'extériorisation de l'action cardiaque de l'acétylcholine administrée par voie intraveineuse. On sait en effet, d'après les expérimentations sur l'animal, qu'une telle injection détermine outre l'hypotension artérielle, de fortes dénivellations systo-diastoliques et un certain degré d'arythmie toute passagère.

Cette action cardio-inhibitrice de l'acétylcholine ne nous a jamais donné aux doses utilisées le moindre incident. Ce n'est que très exceptionnellement que le malade accuse une sorte de malaise sans le moindre symptôme cliniquement apparent. malaise également éphémère ne durant que quelques minutes.

Quant à l'action de l'acétylcholine sur la tension artérielle, elle doit vraisemblablement exister étant donné ce que l'on sait des expériences de laboratoire. En tout cas, cliniquement, l'hypotension que

l'on pouvait prévoir, si elle existe, est très courte et n'est pas mesurable avec les appareils couramment employés. Chez bon nombre d'ictériques sur lesquels ont porté nos recherches, malades comme on le sait constamment hypotendus, nous n'avons pas perçu de modifications appréciables de leur tension artérielle.

D'autres fois après l'injection d'acétylcholine, le malade accuse une douleur abdominale légère siégeant dans la zone duodéno-vésiculaire avec petite barre épigastrique. C'est là, nous semble-t-il, la sensation objective provoquée par la contraction vésiculaire et duodénale.

Voilà les quelques remarques qu'on peut faire sur l'état du malade traité par des injections intraveineuses d'acétylcholine. Elles ne révèlent aucune témérité de la méthode, qui nous paraît au contraire bien simple et sans danger.

Voyons maintenant quels résultats on obtient *par le tubage* après une telle administration de la drogue.

Avant l'injection du produit il s'écoule, nous l'avons vu, ce qu'il est convenu d'appeler la bile A : c'est un mélange de suc duodénal et de bile cholédocienne.

Après l'injection d'acétylcholine on obtient l'excrétion d'un liquide qui a tous les caractères macroscopiques de la bile B. C'est un liquide jaune foncé à reflets verdâtres, plus riche en pigments biliaires, plus visqueux aussi que le liquide A, mais il est

cependant moins foncé que la bile B dite vésiculaire, car en plus de cette dernière il contient du suc pancréatique en assez forte proportion ainsi que le démontre la recherche du pouvoir lipasique.

Cette méthode qui permet le prélèvement direct de bile et de suc pancréatique a cependant un inconvénient.

Parfois et non toujours, chez certains sujets, l'acétylcholine provoque une contraction duodénale violente perçue par le malade sous forme de colique; contraction duodénale qui quelque fois est assez importante pour refouler la sonde vers le haut jusque dans la cavité gastrique, de sorte qu'on ne recueille pas le liquide exprimé. On est alors obligé d'attendre quelque temps pour remettre en place l'olive dans le duodénum.

Il est une *objection* à laquelle nous devons répondre :

Le liquide ainsi obtenu vient-il exclusivement de la vésicule biliaire ? A cette question nous répondrons par la négative.

Le liquide obtenu après injection d'acétylcholine ne vient sûrement *pas exclusivement* du cholécyste.

Comme le montrent les examens chimiques et biologiques des divers échantillons prélevés, ce liquide contient en plus du suc duodénal :

- 1^o Du suc pancréatique ;
- 2^o De la bile vésiculaire ;
- 3^o Très vraisemblablement de la *bile des canaux*

hépatiques (cholédoque, cystique, hépatiques proprement dit).

Il y a tout lieu de penser en effet qu'ayant même structure histologique que la vésicule, ces canaux se contractent sous l'influence de l'acétylcholine, comme la vésicule elle-même. D'ailleurs à ce sujet nous nous reportons à ce qu'a écrit le professeur Gley dans son *Traité de Physiologie*: « Les contractions de la vésicule et des *principaux canaux*, encore que faibles, doivent accélérer le cours de la bile ». D'autre part, certaines expériences faites sur des chiens cholécystectomisés ont montré qu'au bout d'un certain temps, l'écoulement de bile d'abord continu, se faisait ensuite de façon discontinue par éjaculations successives, tendant ainsi à prouver que les voies biliaires ainsi dilatées fonctionnaient comme autant de petites vésicules secondaires douées aussi de pouvoir contractile.

II. — Examen comparé des principales méthodes d'exploration.

C'est donc une *véritable expression bilio-pancréatique* que détermine l'injection veineuse d'acétylcholine, et pour juger de l'efficacité de cette méthode, nous avons pensé qu'il était nécessaire de la comparer aux principaux procédés utilisés pour déterminer les contractions vésiculaires.

Nous étudierons donc pour les confronter avec

notre méthode l'épreuve du drainage des voies biliaires selon le procédé de Metzer-Lyon, et le procédé par les injections d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

a) COMPARAISON AVEC L'ÉPREUVE DE MELZER-LYON.

La méthode par injection d'acétylcholine est-elle comparable à l'épreuve au sulfate de magnésie, et qu'elle en est la valeur ?

Nous savons comment l'épreuve de Metzer-Lyon fait affluer la bile dans le duodénum. La sonde d'Einhorn étant en place, on vide au moyen de la seringue le liquide que contient le duodénum ; puis on injecte *lentement* par la sonde (syncope réflexe), 25 à 30 cmc. d'une solution à 25 % de sulfate de magnésie filtrée et tiédie à 37°C. Deux à dix minutes après l'injection duodénale de la solution magnésienne, on extrait un liquide jaune clair. Il contient la première bile ou bile A qui serait, d'après Lyon, une bile d'origine cholédocienne. Un peu plus tard (1/4 d'heure ou 1/2 heure après l'injection), le liquide duodénal change d'aspect ; la bile qui s'écoule devient beaucoup plus épaisse et plus foncée : c'est la bile B ou bile vésiculaire. L'écoulement de cette bile se fait par intermittence. En moyenne on en retire 70 à 80 cmc.

Finalement la bile redevient claire. C'est la bile C ou bile d'origine hépatique.

Telle est en résumé la technique originale. En fait

il n'est pas toujours facile de faire la démarcation nette entre la bile A et la bile B. Aussi est-il généralement admis de considérer comme bile A la première bile qui s'écoule après le sondage et avant l'injection du sulfate de magnésie (1).

La bile B est alors recueillie 15 à 30 minutes après ladite injection. Sur chacun des 3 échantillons A. B. C. recueillis dans des tubes stériles on peut alors faire une analyse comparative des 3 biles aux divers points de vue physico-chimique, biologique et microscopique.

Critique de cette méthode. — Nous ne nous élevons certes pas contre l'interprétation des résultats énoncés par Vincent Lyon. Bien que certains médecins, surtout américains (Crohn, Riesen, Badin) ne lui reconnaissent pas de valeur, avec la majorité des gastro-entérologues nous considérons l'épreuve de Metzger-Lyon comme présentant de l'intérêt dans le diagnostic des affections du « carrefour sous-hépatique ». Brown la considère en particulier comme un excellent moyen de diagnostic des affections vésiculaires.

Cependant il est certaines critiques que nous ne pouvons passer sous silence.

Déjà en France au début de l'application de cette

1. Chiray et Milochevitch donnent cependant un moyen simple de différenciation. Il consiste à faire tomber une goutte de bile à examiner dans un tube contenant de la bile A. Si ce liquide est concentré (bile B.) il tombe au fond du tube de bile A.

méthode, Carnot et Libert avaient combattu les conclusions de Vincent Lyon. Ils avaient fait remarquer que l'injection intra-duodénale de sulfate de magnésie, provoquait non pas une *excrétion* de bile vésiculaire, mais plutôt une *sécrétion* mixte, biliaire et pancréatique, comme le démontre l'augmentation du taux des ferments digestifs dans le suc duodéal qu'on retire après l'épreuve, point sur lequel nous reviendrons d'ailleurs.

A cette remarque nous ajouterons une autre objection tenant au principe même de la méthode. Cette critique, qui ne retire pas à l'épreuve la totalité de sa valeur, enlève cependant tout intérêt à certaines recherches.

C'est qu'en effet l'épreuve de Metzer-Lyon injecte dans le duodénum une solution saline à concentration moléculaire très élevée. Le sulfate de magnésie à 30 % est fortement hypertonique. Cette hypertonie perturbe rapidement et fortement l'équilibre osmotique des tissus et des organes environnants. S'il est vrai que SO^4Mg provoque une expression vésiculaire il est non moins certain qu'il provoque également l'appel d'un abondant liquide de dilution selon les lois de l'osmose. Ce n'est plus uniquement de la bile qu'on obtient mais aussi un liquide duodéal et pancréatique. A ce mélange déjà complexe s'ajoute la solution aqueuse de sulfate de magnésie restante et on conçoit alors que si l'épreuve de Metzer-Lyon garde son intérêt, lorsque l'on étudie grossièrement la physiologie ou la patho-

logie de la vésicule biliaire elle est passible de nombreuses critiques quand on recherche dans la bile ainsi obtenue la quantité dosable des éléments figurés qu'elle contient, ou qu'on étudie ses réactions chimiques.

Les caractères physiques du liquide duodénal sont changés. Sa coloration est moins intense, sa limpidité est troublée, sa densité et sa viscosité sont modifiées ainsi que sa tension superficielle.

Il en est de même de ses caractères chimiques. La réaction du liquide et la mesure de son alcalinité sont erronées ; les dosages des pigments biliaires, des sels biliaires, de la cholestérine sont aléatoires. L'examen cytologique et la formule cellulaire ne sont plus ce qu'ils doivent être. Le dosage de la lipase pancréatique, de la trypsine et de l'amylase paraît dans ces conditions impossible à évaluer avec toute la rigueur désirable. En outre l'injection dans le duodénum de sulfate de magnésie, comme celle de bien d'autres excitants chimiques, minéraux ou organiques (peptone de Witte, acide chlorhydrique dilué) déclanchent, pour obtenir une réponse vésiculaire, un double phénomène de relâchement du sphincter d'Oddi et de contraction de la vésicule. Il y a là un mécanisme complexe et encore très discuté d'action réflexe à départ duodénal purement local. Il n'y a pas exclusivement pure contraction vésiculaire.

B. — COMPARAISON AVEC L'ÉPREUVE DE L'HYPOPHYSE.

C'est pourquoi nous croyons utile d'étudier maintenant comparativement notre procédé avec celui qui consiste à vider les voies biliaires par l'injection d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

Ces deux méthodes ne font point appel au réflexe duodénal, elles n'agissent qu'en modifiant le tonus du système neuro-végétatif vago-sympathique.

Danielopolu a montré comment certaines substances telles que l'atropine, la pilocarpine, l'ésérine, l'adrénaline modifiaient les réponses normales des organes sous la dépendance du système nerveux de la vie végétative, il a été démontré que ce système est également activé par certaines hormones de glandes à sécrétion interne.

Parmi celles-ci, l'action de l'extrait de post-hypophyse est bien connue. Comme l'acetylcholine il fait contracter les fibres musculaires lisses (Lagasse). V. Fraenkel, Hochwart et Frölich, Friès, Hamm et Joge, Porak, signalent tour à tour son action kinétique puissante sur l'utérus gravide. Houssay, lui confère un rôle entérocinétique. Puis Spire et Parisot démontrent son action excitante sur la vésicule biliaire.

Shendube partant de ce principe obtient après injection d'hypophyse une sécrétion vésiculaire abondante épaisse et brunâtre en 25 à 30 minutes. Il trouve la bile vésiculaire 90 fois plus concentrée

que la bile hépatique. En général, écrit-il, dans les affections vésiculaires la quantité de bile est augmentée. Il existe cependant un petit pourcentage de cas avec réflexe à l'hypophyse négatif. Plus récemment Pibram, Grunenberg et Otto Strauss ont montré après cholécystographie et radiographies en série l'action cholécystokinétique de cet extrait.

Caligari enfin dans sa thèse faite dans le service de M. le Professeur Chiray en 1926 étudie la réponse vésiculaire dans certaines affections hépato-biliaires sous l'influence de l'administration sous-cutanée d'un centimètre cube d'extrait post-hypophysaire Choay correspondant à la moitié d'un lobe postérieur d'hypophyse de bœuf.

C'est ainsi que parmi d'autres exemples, dans un cas de stase vésiculaire chez une femme atteinte de tabès fruste, présentant une vagotonie digestive avec grosse vésicule visible à la radio il donne les résultats suivants :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Excitation duodénale par SO^4Mg .

Réponse en 7 minutes.

Durée de l'écoulement de bile B : 26 minutes.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Rétropituitrine.....	11 h. 20
Bile B.....	11 h. 39
Bile C.....	12 h.
Donc réponse en.	19'
Durée	21'

Il y a donc dans ce cas une réponse vésiculaire nette à la rétropituitrine.

Critique. — Mais cette drogue est-elle supérieure à l'acétylcholine, dans le drainage médical des voies biliaires ? Nous ne le pensons pas.

C'est qu'en effet si l'extrait de post-hypophyse fait fortement contracter la vésicule, si elle n'a pas l'inconvénient d'instiller dans le duodénum un liquide hypertonique, elle présente, par contre, certains inconvénients :

1^o Elle n'est pas entrée dans la pratique courante autant que l'acétylcholine. Son usage est d'ailleurs restreint, on ne l'utilise surtout qu'en obstétrique par voie hypodermique et en cas d'hémorragies pulmonaires par voie veineuse. Même en injection sous-cutanée l'extrait post-hypophysaire détermine très fréquemment une pâleur de la face extrêmement accusée qui apparaît au bout de quelques minutes et dure une à deux heures, accompagnée d'un affaiblissement marqué de toutes les fonctions vitales : ce qui en restreint singulièrement l'emploi :

2^o Il est bien certain que l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse n'est jamais aussi bien supporté que l'injection d'acétylcholine dans les veines. Alors que ce dernier produit ne détermine aucun accident, celui-là au contraire entraîne par cette voie un choc impressionnant et son administration ne nous paraît vraiment indiquée que dans des cas d'extrême urgence ; telle qu'une hémoptysie qui met en dan-

ger la vie d'un malade. Si elle arrête l'hémorragie pulmonaire par une triple action d'ordre hypotensif, vaso-constrictif et coagulant, c'est aussi un dépresseur des centres nerveux vaso-moteurs, bulbo-médullaires qu'elle touche profondément. Il est vraiment dramatique de voir à la suite d'une injection veineuse de rétropituitrine trop peu diluée et poussée trop vite dans la circulation, un malade pâlir, se refroidir, en proie à une prostration grandissante alors que le pouls file et devient incomptable et qu'on assiste à un effondrement de la tension artérielle : tableau de *shock* toujours très grave, parfois mortel.

L'acétylcholine, nous l'avons dit, ne donne jamais rien d'analogue. Son emploi est simple, facile et sans danger aux doses que nous prescrivons.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS. INDICATIONS CLINIQUES

De l'exposé critique des différentes épreuves cliniques que nous venons d'examiner nous concluons à la supériorité de l'emploi de l'acétylcholine dans l'étude de certains syndromes vésiculaires ou pancréatiques.

Nous l'avons mis en œuvre dans deux cas principaux :

Chaque fois que nous désirions connaître la
réponse vésiculaire,

Chaque fois que nous désirions avoir la valeur
fonctionnelle exacte de la sécrétion pan-
créatique externe.

A. — Dans les syndromes vésiculaires.

L'importance de l'étude de la réponse vésiculaire spontanée ou consécutive à l'administration de certaines drogues n'est plus à démontrer dans les syndromes vésiculaires. Grâce à ce mode d'investiga-

tion on est parvenu à rénover l'étude clinique. Le traitement des diverses affections de cet appareil en a largement profité.

Nous étions tout naturellement amené à essayer l'épreuve de l'acétylcholine chez certains malades qui nous paraissaient pouvoir en bénéficier. Il y avait un premier lot de sujets chez lesquels on était autorisé à pratiquer des injections veineuses d'acétylcholine. C'étaient ceux atteints de cholécystotomie.

On sait que cet état inverse de l'hypertonie vésiculaire est caractérisé par l'affaiblissement du pouvoir contractile du muscle vésiculaire, entraînant la tension du réservoir biliaire indépendamment de tout obstacle mécanique intrinsèque et extrinsèque. La bile séjournant longtemps dans la vésicule s'y concentre anormalement. L'évacuation de la vésicule est difficilement obtenue par l'épreuve de Metzger-Lyon. Il faut souvent recourir à des cholécystokinétiques pour l'obtenir.

Cliniquement cet état d'atonie se traduit par des troubles dyspeptiques divers. On note souvent un certain état de déséquilibre neuro-végétatif entraînant parfois de la constipation spasmodique, alternant avec des débâcles diarrhéiques, des accès migraineux avec amaigrissement progressif, fatigabilité excessive, simulant quelquefois le début de la tuberculose pulmonaire.

Nous avons rencontré assez fréquemment des malades de cette catégorie. Nous les avons toujours

soulagés, sinon guéris, par des injections intra-veineuses d'acétylcholine à la dose de 0 gr. 05.

Voici, prise parmi d'autres recueillies au cours de nos remplacements, une observation personnelle qui nous semble suggestive car elle est typique.

OBSERVATION I

Mlle R..., 28 ans, sans profession, vient consulter en novembre 1932 pour troubles gastro-intestinaux remontant à 18 mois environ. Elle présente divers symptômes.

Douleur sous-costale droite de temps en temps avec nausées continuelles. Elle ne vomit que rarement, sauf au moment des règles.

Digestions pénibles, sans douleur gastrique vraie, sensation de plénitude abdominale, bâillement.

Habituellement constipée, présente des selles diarrhéiques au moment des règles.

Asthénie marquée. Prurit parfois.

Elle ne présente aucun antécédent particulier.

A l'examen, jeune femme maigre, grande et mince (1 m. 80), pesant 63 kgr. Type longiligne à peau flasque.

Le foie perçu au rebord costal n'est pas sensible.

Dans la zone vésiculaire on sent une masse rénitente, piriforme, douloureuse, mobile avec les mouvements respiratoires, c'est la vésicule.

La rate n'est pas perceptible.

L'estomac est abaissé, le bas fond en position debout paraissant être à trois travers de doigt sous les crêtes ; clapotage.

Bien que la malade n'attire aucunement l'attention sur

la région lombaire, le rein droit est abaissé son pôle inférieur nettement perçu.

R. O. C. 76-60. T. A. : 10 1/2 — 7.

Par ailleurs l'examen est négatif.

Nous portons le diagnostic de ptose multiple gastrique rénale avec atonie vésiculaire. C'est le type, semble-t-il, de la leïasthénie décrite par notre Maître M. le Professeur Loeper. Nous prescrivons un régime, le port d'une ceinture antiptosique et ordonnons un mélange de sulfate de magnésie et de peptone à prendre avant chacun des trois repas.

Nous revoyons cette malade après un mois, fort peu améliorée.

Etant en remplacement et n'ayant pas sous la main de quoi pratiquer un tubage et un examen radiologique, nous lui injectons à jeun 0 gr. 05 d'acétylcholine intraveineuse (R. O. C. 84-72).

L'injection est fort bien supportée. La malade émet une heure après environ une selle abondante très foncée.

Nous pratiquons 5 nouvelles injections à trois jours d'intervalle chacune.

En fin de traitement :

Digestion normale, plus de baillements, plus de nausées, plus de douleur sous-hépatique, le prurit a disparu. La vésicule n'est plus perceptible.

Nous avons reçu des nouvelles de cette malade (en mai 1933) dont les fonctions gastro-intestinales sont maintenant régulières.

L'asthénie a disparu, elle n'a jamais plus eu de vomissements. Reprise de poids (4 kgr. en 5 mois).

Voici donc une malade atteinte de cholécystatonie

guérie après 6 injections intra-veineuses d'acétylcholine.

Dans le même ordre d'idée nous citerons l'observation personnelle suivante :

OBSERVATION II

Mme C..., 35 ans (juillet 1932), sans profession.

Vient consulter pour crises douloureuses de l'hémi-face gauche apparues il y a 15 ans environ. Ces crises s'intensifient depuis quelque temps, tant dans leur fréquence que dans leur durée et la malade en compte maintenant 3 à 4 par mois. Ce sont des crises à type migraineux avec phénomènes vaso-moteurs locaux accompagnés d'un état nauséeux.

Aucun antécédent notable.

Appendicectomie (crise aiguë) il y a 6 ans.

Examen : réflexes rotuliens vifs. Mais la douleur à la pression de la zone vésiculaire est nette, et le signe de Murphy, s'accompagne de douleurs le long du phrénique droit.

L'examen par ailleurs reste complètement négatif.

Nous portons le diagnostic de migraines vésiculaires.

Nous la mettons immédiatement au traitement par injection intra-veineuse d'acétylcholine qu'elle supporte fort bien. Nous pratiquons deux injection par semaine pendant un mois. A la fin de la cure (8 injections), le signe de Murphy est peu net, et depuis cette époque (août 1932) la malade n'a plus présenté qu'une seule manifestation migraineuse, atténuée d'ailleurs, et de courte durée.

Chez cette malade qui était sûrement atteinte de

stase vésiculaire, l'acétylcholine a parfaitement agi peut-être aussi bien à titre de médication antichoc qu'à titre de médication évacuante.

OBSERVATION III

Madame A..., 50 ans (juin 1932) sans profession.

Consulte pour :

Brûlures d'estomac avec éructations et sialorrhée, non calmée par les alcalins.

Elle se plaint de vertiges et de bouffées de chaleur postprandiales.

Les selles tantôt constipées, tantôt diarrhéiques sont parfois très foncées, parfois presque décolorées.

Pas de moëlena. Subictère conjonctival.

Cedème des malléoles le soir.

Douleurs lombaires et sous-hépatiques.

Urines troubles laissant un large dépôt.

Poussée de température 37°-7-38°-2.

La malade se plaint également de précordialgie avec palpitations.

Antécédents :

Opérée en 1912 pour kyste ovarien du côté droit.

En 1925 hystérectomie avec appendicectomie.

En 1931 décortication rénale droite.

A l'examen on note :

Souffle systolique mitral et aortique, tension artérielle 161/2 — 10.

Les deux régions lombaires sont sensibles.

Tout le côlon est douloureux, spasme (particulièrement le côlon droit).

On sent très nettement une grosse vésicule douloureuse,

balottante sous le rebord costal droit, dont le fond est accessible au niveau de l'horizontale de l'ombilic.

Une réaction B.-W., Hecht, Desmoulières est +++.

Argyll-Robertson net. Diminution notable des réflexes.

Diagnostic. — Nous pensons chez cette femme cardiaque et syphilitique à une infection intestinale probable, avec cholécystite. Admise dans le service de notre Maître M. le professeur Loeper on pratique la cholécystographie.

Tubage négatif après Melzer-Lyon.

Répétition un mois après, mais avec acétylcholine 0.05.

La malade supporte très bien le traitement malgré son état cardiaque. Elle accuse quelques minutes après, une douleur à type de colique hépatique et nous recueillons un liquide bilieux, purée de pois, hypervisqueux.

La malade le soir même fait une poussée de température à 39°.

Diète, glace sur la vésicule, vaccin buccal. En trois jours retour à la normale.

Dix jours après la première injection nous réitérons le tubage et l'injection d'acétylcholine 0 gr. 05. Douleur vésiculaire, minime poussée thermique le soir à 37°8.

Cessant l'administration des vaccins, nous continuons tous les 5 jours les injections d'acétylcholine jusqu'à un total de 6 injections.

Au bout d'un mois et demi toute manifestation digestive a disparu. La vésicule est à peine perceptible et légèrement douloureuse. Plus de fièvre.

Depuis cette époque nous avons revu maintes fois cette malade. Aucune reprise des phénomènes gastro-vésiculaires, son état intestinal est très sérieusement amélioré. Pendant 1 mois 1/2, nous lui faisons tous les 8 jours une

injection d'acétylcholine à titre préventif. Bon état digestif actuel.

Voilà encore une malade qui, entre autres manifestations, présentait une cholécystite d'origine infectueuse probablement à coli-bacilles. Elle fut améliorée par l'acétylcholine.

La cholécystique est après la cholécystatonie, la seconde indication du drainage des voies biliaires par l'acétylcholine. Dans les *infections biliaires* il y a en effet avantage à faciliter l'évacuation de la bile, d'autant que toute inflammation des parois canaliculaires, toute production de débris épithéliaux, muqueux, cholestérinémiques ou pigmentaires occasionnent une rétention septique avec résorption, fièvre bilio-septique, atteinte marquée de l'état général, etc... De plus dans de tels cas l'épreuve de l'acétylcholine indiquera facilement s'il y a ou non *exclusion vésiculaire*. Si le drainage vésiculaire par l'acétylcholine convient aux cas de petite infection biliaire il est certainement insuffisant — voire même peut-être dangereux — dans les cas de rétention bilio-septique ; de cholécystite phlegmonneuse, gangréneuse, etc..., il doit alors céder la place au drainage chirurgical autrement actif et parfois insuffisant lui-même.

La lecture de l'observation précédente souligne dans un autre ordre d'idées l'innocuité de l'injection intra-veineuse d'acétylcholine. C'est un fait absolument remarquable que cette femme cardiaque, dont

le système nerveux était sûrement lésé par le tréponème, n'ait présenté aucun incident lié à l'injection même réitérée (12 injections au total).

* * *

Nous présentons maintenant une autre observation qui montre les *inconvenients* de cette méthode si le diagnostic est erroné (tous les procédés qui provoquent une chasse vésiculaire brutale sont évidemment passibles des mêmes objections).

OBSERVATION IV

Un homme de 36 ans (janvier 1933), représentant, vient, consulter pour dyspepsie hyperchlorhydrique remontant à 8 ans.

Brûlures après les repas sans horaire fixe.

Nausées matutinales.

Constipation opiniâtre.

De souche arthritique, eczéma.

Antécédents : ictère il y a 11 ans, sans douleur, sans fièvre, ayant duré 2 mois 1/2.

Examen. — Il est négatif sauf :

Un signe de Murphy net. Pas de radio.

Pensant à un dysfonctionnement vésiculaire banal, nous lui administrons 0 gr. 05 d'acétylcholine par voie veineuse un matin à jeun.

Nous sommes rappelé 3 trois heures après et trouvons le malade en proie à une crise violente de colique hépatique. Nous injectons une ampoule de spasmalgine que nous renouvelons deux fois dans les 24 heures.

Le lendemain léger subictère, urines foncées, nous craignons fortement une obstruction calculieuse qui paraît se confirmer dans les jours suivants. Dix jours environ après le début, les urines ne contiennent plus, ni sels ni pigments biliaires.

Une radiographie simple de la région vésiculaire montre l'existence de trois calculs visibles directement sans préparation.

L'épreuve à l'acétylcholine nous avait immédiatement fait reconnaître notre erreur. Une conclusion s'impose donc.

Si on peut entrevoir un intérêt d'avenir dans l'emploi de l'action excitante de l'acétylcholine sur la contraction vésiculaire pour le traitement des stases du réservoir biliaire, il ne faut pas oublier bien entendu ses contre-indications.

Contre-indications.

Lorsque la stase est dûe soit à une bride, soit à une compression extrinsèque (anévrisme de l'artère hépatique, ganglions), lorsque la vésicule contient des cholélithes trop volumineux pour être expulsés sans intervention chirurgicale, lorsqu'il existe une atrésie du cholédoque ou une coudure très accentuée du cystique comme on en rencontre dans certaines ptoses, il nous semble interdit d'avoir recours à cette médication, sous peine de violentes douleurs et peut-être même de rupture.

B. — Dans les syndromes hépto-pancréatiques.

Sachant combien l'acétylcholine activait la sécrétion externe du pancréas, nous nous sommes basé sur les expériences rapportées dans la première partie de cette thèse pour en faire bénéficier l'étude des affections de cette glande.

Dans cet ordre d'idées nous publions une observation, qui, nous le croyons, justifie cette action.

OBSERVATION V

Jeune homme de 27 ans (ouvrier d'usine). Vient consulter pour troubles digestifs remontant à l'enfance.

Toux, expectoration.

Amaigrissement.

Anorexie non élective.

Nausées fréquentes.

Douleur en barre à siège péri-ombilical et épigastrique, survenant tardivement après les repas, variable dans son intensité, irradiant parfois dans le dos.

Diarrhée fréquente, jamais constipé, parfois lientériques.

Selles molles, fréquentes et abondantes, peu ou pas mouillées, pâteuses et graisseuses.

Antécédents : Bronchites répétées.

Examen : On note des signes de sclérose bronchique diffuse avec emphysème.

Le ventre est souple, se laisse facilement déprimer ; on ne remarque qu'une zone douloureuse sus-ombilicale. Langue saburrale,

Nous pensons à une tuberculose pulmonaire à forme bronchitique, mais les symptômes accusés par ce malade se groupent en deux syndromes :

- un syndrome digestif,
- un syndrome solaire,

dont l'association nous fait penser à l'existence d'une pancréatite bacillaire probable.

La recherche du B. K. est négative dans les selles et dans l'expectoration.

Pas de glucose dans les urines.

Nous instituons un traitement par l'acétylcholine, intra-veineux à raison de 2 injections par semaine pendant un mois et 3 injections intra-musculaires le mois suivant.

Amélioration progressive qui continue après cessation du traitement.

Selles moulées.

Reprise de poids 3 kg. 1/2 en 4 mois 1/2.

Les nausées ont disparu.

Dans ce cas 8 injections d'acétylcholine intra-veineuses renforcées par 12 intra-musculaires, ont changé ce malade dont l'état de dénutrition pouvait faire craindre une poussée tuberculeuse.

Il y a là un cas singulièrement frappant de réactivation de la glande pancréatique sous l'influence de l'acétylcholine.

Nous voulons encore faire état des observations recueillies dans le service de notre maître M. le Professeur Loeper par M. le Dr Lemaire concernant des malades atteints d'*ictère catarrhal*.

Ce que nous connaissons de l'action de l'acétylcholine nous entraînait évidemment à étudier cette médication dans ce syndrome, afin d'explorer *conjointement* chez l'homme *la fonction bilio pancréatique*.

Nous avons donc étudié concurremment :

1^o Son action sur les voies biliaires.

2^o Son action sur la fonction pancréatique.

Il nous a semblé qu'étudier le rôle du pancréas dans l'ictère catarrhal était un travail d'actualité et utile pour contribuer à l'éclaircissement de la pathogénie si discutée de cette maladie.

Pour explorer la valeur fonctionnelle du pancréas nous nous sommes servi du tubage duodénal, afin de doser dans le liquide retiré le pouvoir enzymatique des divers ferments. Mais ceux-ci n'ont pas tous la même valeur.

1^o On ne peut faire confiance au dosage de l'amylase pancréatique parce que l'action de ce ferment est suppléée par celle d'autres ferments amylolytiques (ptyaline, par exemple).

2^o Même objection contre le dosage de la trypsine, car l'action de cette diastase protéolytique est renforcée.

a) par la pepsine gastrique qui dans certaines conditions d'évacuation gastrique accélérée peut encore agir dans le duodénum ;

b) par l'èrepsine intestinale que l'intestin grêle élabore de son côté pour attaquer la caséine et

décomposer les albumoses et peptones en produits simples.

Nous ne pouvions donc pas recourir au dosage de la trypsine duodénale pour mesurer la valeur fonctionnelle de la sécrétion externe du pancréas, puisqu'il est impossible de dissocier en pratique clinique l'action de ce ferment des actions des autres ferments protéolytiques.

3^e Restait le *dosage de la lipase pancréatique* :

Celle-ci joue le rôle primordial dans la digestion et l'absorption des graisses.

Le rôle de la bile dans cette absorption est également important. La bile renforce l'action de la lipase pancréatique et émulsionne les graisses par ses alcalis, mais elle ne prend aucune part dans le dédoublement des matières grasses en acides gras et en glycérine. *In vitro* elle ne peut à elle seule suppléer à l'action lipasique du suc pancréatique.

Mais il existe une lipase intestinale.

Pratiquement son activité est nulle à l'état de jeûne (Roger et Binet), c'est la raison pour laquelle nous avons tubé nos malades à jeun, nous mettant ainsi à l'abri de cette erreur.

Quant à la lipase gastrique qui nuirait aussi au dosage, son existence est des plus problématiques, c'est bien souvent le suc pancréatique qui reflue à travers le pylore dans l'estomac.

Il est donc admissible que la lipase pancréatique soit la seule lipase possédant à jeun un pouvoir lipasique élevé et que son dosage constitue un

moyen suffisamment précis pour mesurer la valeur fonctionnelle de la sécrétion externe du pancréas.

Pour doser la lipase du liquide duodénal, nous avons plusieurs procédés à notre disposition.

Méthode d'Einhorn, de Carnot et Mauban, de Gaultier, Roche et Baratte, etc..., nous nous sommes servi du *procédé de Bondi* car c'est celui qui nous a paru tout particulièrement utile pour le clinicien.

En voici la technique très résumée :

Dans un vase d'Erlenmeyer de 300 cmc. on verse 10 cmc. d'huile d'olive pure. On y ajoute 2 cmc. de suc duodénal frais. On agite le tout pour rendre la solution bien homogène. On met le ballon à l'étuve entre 37° et 39°.

Au bout d'une heure à 37° la digestion est faite. On ajoute alors au mélange 60 cmc. d'alcool à 95° et 11 gouttes d'une solution de phénolphaléine à 2 % (l'alcool empêche la dissociation des savons en soude et acide gras).

On dose ensuite à l'aide de la soude décimormale, versée à la burette jusqu'à coloration rose pâle persistante.

La lecture de la soude employée donne le pouvoir lipasique du suc examiné.

Pour obtenir des résultats valables il convient :

- 1° de retirer le suc à jeun ;
- 2° d'opérer sur un liquide non acide ;
- 3° de pratiquer le dosage aussitôt après le prélèvement pour éviter l'action microbienne.

Rappelons enfin que le pouvoir lipasique n'est pas constant. Il varie d'un moment à l'autre pour un même sujet normal, il varie également pour deux sujets différents. En général par la méthode employée il est compris entre 50 et 70 unités.

Dans les cas d'ictère catarrhal qui nous ont été signalés nous avons étudié à la fois la réponse vésiculaire et la réponse pancréatique, déclanchée par l'acétylcholine.

Au lieu de présenter séparément chacune de nos observations, il nous semble préférable, car plus suggestif, de dresser un tableau dans lequel nous consignerons les résultats fournis par les dosages de lipase pancréatique avant et après acétylcholine.

Voici les résultats obtenus :

TABLEAU A

	Liquide duodénal avant		Liquide duodénal d'acétylcholine	
	Bile A	Lipase	Bile B	Lipase
<i>Non hépatiques :</i>				
1 ^o Néphrite	+	22	+	25
2 ^o Fatigue générale.....	+	27	+	32
<i>Hépatiques :</i>				
1 ^o M... Ictère catarr., pér. d'état, 8 février.....	+	9,5	0	0
Polyurie, 11 février.	+	8,7	+	9,9
— 15 février.	+	8,5	+	0
— 17 février..	+	7,2	+	10
— 24 février..	+	11,5	0	0
2 ^o R... Ictère catarr., pér. d'état, 8 janvier.....	+	8	+	7
Polyurie 16 janvier..	+	9	+	9,5
3 ^o D... Ictère, période d'état, 5 décembre....	+	8	0	0
Polyurie, 10 déc.....	+	8	+	8,5
— 8 janvier.	+	11,5	+	13
4 ^o L... Ictère, période d'état, 2 sept.....	+	4,5	+	9
Polyurie 5 sept.....	+	7	+	9
— 9 sept.....	+	9,5	+	18

De l'examen critique de ce tableau on peut déduire les constatations suivantes :

1^o L'*acétylcholine* fait apparaître le bile B, c'est-à-dire qu'elle *vide la vésicule biliaire*.

2^o Elle fait apparaître une proportion plus grande de lipase, c'est donc qu'elle agit *aussi sur le pancréas*.

3^o L'afflux de la bile B aussi bien que la lipase est moindre chez les hépato-pancréatiques, même chez les sujets atteints d'ictère catarrhal que chez les sujets normaux.

4^o Dans les diverses épreuves successives, l'ascension de la bile et de la lipase suit exactement l'amé-

lioration de la maladie, atteignant son maximum quand la polyurie se produit. Cette ascension n'est cependant pas toujours continue. Il y a des décharges passagères, des réponses favorables succédant à des intermittences, à des réponses négatives ou minimales.

Afin de juger cliniquement la valeur de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique nous avons excité la chasse biliaire d'une part, avec cette substance, d'autre part avec le sulfate de Magnésie. Puis nous avons dosé dans les liquides duodénaux respectifs le pouvoir lipasique.

Nous donnons dans le tableau suivant les réponses obtenues, en indiquant les chiffres trouvés à chaque dosage.

TABLÉAU B

Comparaison de la richesse en lipase de la Bile B

	Après Acétylcholine	Après Magnésie
	Acétylcholine	Magnésie
<i>Non hépatiques.</i>		
1 ^o Néphrite.....	25	0
2 ^o Fatigue générale.....	32	0
<i>Hépatiques.</i>		
1 ^o M... Ictère 1 ^{er} dosage.....	0	0
2 ^e —	9,9	15
3 ^e —	6	12
4 ^e —	10	14,5
5 ^e —	0	8,3
2 ^o R... Ictère 1 ^{er} dosage.....	7	8,5
2 ^e —	9,5	12
3 ^o D... Ictère 1 ^{er} dosage.....	0	0
2 ^e —	8,5	10
3 ^e —	13	15
4 ^o L... Ictère 1 ^{er} dosage.....	9	0
2 ^e —	9	7,5
3 ^e —	18	15,5

La lecture de ce tableau attire *certaines remarques*.

L'étude parallèle ou plutôt l'étude successive de l'action de l'acétylcholine et celle de SO^4Mg révèle certaines divergences quant à la richesse en lipase de la bile B.

L'acétylcholine se montre parfois plus active, parfois moins que SO^4Mg .

A quoi donc rapporter ces divergences ?

Il semble qu'on puisse invoquer pour les expliquer deux raisons principales.

a) La première est que ces deux substances *n'agissent pas de la même manière*, elles ont toutes deux des actions qui leur sont propres. L'acétylcholine est avant tout léiotonique.

Le sulfate de magnésie semble plutôt agir en tant que paralysant du sphincter d'Oddi.

Débloquant ce sphincter, il laisse les canaux bilio-pancréatiques se vider de leur contenu.

b) Les divergences envisagées sont en outre attribuables à *l'action épuisante* de l'une des substances sur l'excrétion bilio-pancréatique.

Comme on examine successivement les réponses aux deux excitants, il en résulte que le dernier expérimenté se montre d'efficacité inférieure au premier.

Ce qui frappe également dans les tableaux donnés plus haut, c'est *la diminution notable du pouvoir lipasique chez les ictériques* à la période d'état de la maladie, quelque soit l'excitant employé.

A mesure que l'ictère évolue vers la guérison on note une augmentation parallèle du pouvoir enzymatique qui devient normal en fin de convalescence.

Bien que nous n'ayons pu pratiquer de dosages au début de l'ictère catarrhal, les malades n'entrant à l'hôpital que lorsqu'ils sont jaunes, les constatations antérieures nous font envisager l'*existence d'une pancréatite* inflammatoire au cours de cette affection. Il est fort probable que cette pancréatite existe même avant l'apparition de l'ictère : le malaise général, les troubles gastro-intestinaux, la douleur ressentie par le malade, douleur qui n'est pas gastrique, ni solaire, mais qui se projette dans la zone pancréatique viennent confirmer cette hypothèse.

L'inflammation du pancréas détermine évidemment un abaissement considérable du pouvoir enzymatique de sa sécrétion externe.

Comme elle s'accompagne de turgescence de la glande, celle-ci, tuméfiée, vient comprimer le canal cholédoque dans sa portion rétro-pancréatique ; elle l'obstrue et donne lieu au syndrome de l'ictère « dit catarrhal ».

Pour apporter une contribution supplémentaire à cette idée que défend notre maître M. le professeur Loeper, qu'il nous soit permis de donner succinctement l'histoire d'un petit malade que nous avons suivi alors que nous étions externe de notre maître regretté M. le professeur Tessier :

OBSERVATION.

Il s'agissait d'un enfant de 7 ans, entré à l'hôpital Claude-Bernard pour oreillons.

Après 6 à 8 jours de maladie, alors qu'il était déjà en convalescence, sans qu'il eut de fièvre, cet enfant présenta du jour au lendemain un ictère franc à type par rétention (urines foncées, selles complètement décolorées) dont l'apparition fut marquée dans la nuit par un petit vomissement et une douleur abdominale diffuse à siège sus-ombilical.

Notre Maître M. le professeur Teissier fit le diagnostic de pancréatite ourlienne, admettant l'hypothèse de la compression du cholédoque par le pancréas enflammé et tumescent. Très rapidement, en une huitaine de jours à peine, la jaunisse disparut. Evolution brève, témoignant en quelque sorte d'une « fluxion pancréatique » analogue à la fluxion parotidienne.

Il nous paraît indiscutable que la *pancréatite existe au cours de l'ictère catarrhal*. Certes elle n'est pas toute la maladie. Il existe également une hépatite qui nous semble peu importante chez certains malades.

O. Weill, Frissel et Hajeck, Deloch, Racheff dans sa récente thèse, ont attiré l'attention sur de tels faits.

Ces constatations permettent d'éclaircir un peu la *pathogénie de l'ictère catarrhal*. Classiquement rangé dans le groupe des angiocholites cet ictère, pour Virchow, était dû à l'oblitération du cholédoque par un bouchon muqueux.

Certains auteurs, à l'heure actuelle, invoquent pour l'expliquer une infection ascendante par voie canaliculaire à point de départ intestinal. D'autres, selon les théories de Widal, en font un ictère par hépatite ; l'infection se faisant alors par voie sanguine.

Avec M. le professeur Loeper il nous semble légitime d'invoquer le rôle indiscutable de l'atteinte du pancréas dans le déterminisme de l'ictère catarrhal.

Les rapports du foie et du pancréas sont intimes, non seulement au point de vue anatomique, mais surtout au point de vue physiologique. Ce sont deux glandes qui présentent de multiples analogies. Elles concourent toutes deux au maintien de l'équilibre hydro-carboné. Leur sécrétion respective déversée en commun dans la cavité duodénale digère les matières grasses. Leurs excrétions sont déclanchées par les mêmes processus. C'est le nerf vague qui tient sous sa dépendance la chasse biliaire, c'est également lui qui provoque « l'expression » pancréatique.

Foie et pancréas paraissent être deux organes fonctionnellement couplés, qui réagissent de la même manière aux excitations semblables. Il n'est pas étonnant que les adultérations de l'un retentissent sur l'autre. La lithiase biliaire ne s'accompagne-t-elle pas fréquemment de lésions diffuses de pancréatite chronique ? L'atteinte du pancréas existe également au cours de l'ictère dit « catarrhal » ; la diminution notable du pouvoir lipasique du liquide

duodénal en donne la meilleure preuve. Nous avons même vu quel mécanisme on pouvait invoquer pour expliquer ce syndrome ictérique. Dans un certain nombre de cas il est vraisemblable de considérer l'ictère comme secondaire dépendant directement de l'inflammation primitive de la glande pancréatique.

CONCLUSIONS

L'étude que nous venons de faire de l'action de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire et le pancréas nous suggère plusieurs conclusions théoriques et pratiques, qu'il est intéressant d'examiner à un triple point de vue :

A) *Au point de vue physiologique :*

1° Il convient de constater tout l'abord, l'existence indéniable de *contractions vésiculaires spontanées* qu'on peut graphiquement enregistrer grâce à un appareillage très sensible et très sûr.

2° L'acétylcholine agit puissamment sur les fibres lisses des voies biliaires et sans doute aussi sur celles des voies pancréatiques.

Son action s'exerce par l'intermédiaire du *nerf pneumogastrique*. L'acétylcholine est donc un léio-tonique indirect dont l'atropine est capable d'inverser les effets.

3° Elle permet ainsi *d'explorer la fonction bilio-pancréatique* par l'examen du liquide dont elle provoque l'afflux dans la cavité duodénale.

Cette exploration est rapide et parfaite lorsque

l'acétylcholine est introduite dans les veines à la dose de 5 à 10 centigrammes.

L'injection se fait sans aucun accident, sauf parfois le rejet du tube d'Einhorn qu'il faut réintroduire.

4° L'afflux du liquide biliaire résulte d'une contraction brutale du cholécyste et peut être aussi du cholédoque.

Il n'y a donc là *vraisemblablement* aucune action sécrétoire. L'afflux du liquide pancréatique résulte peut-être d'une excitation des acinis glandulaires, mais aussi sans doute d'une contraction des canaux excréteurs de la glande.

L'acétylcholine se comporte comme un excellent agent « d'expression bilio-pancréatique ».

B) *Au point de vue pratique.*

5° L'épreuve de l'acétylcholine simple, non dangereuse, à la portée de tout praticien a de multiples indications cliniques.

On l'utilise avec succès dans l'atonie vésiculaire, dans les angiocholithes, dans l'ictère catarrhal et dans les inflammations si souvent combinées du foie et du pancréas. Elle paraît être également un mode de traitement des diverses insuffisances pancréatiques.

Cette épreuve est donc à la fois un élément de diagnostic et une véritable méthode thérapeutique.

6° Toutefois, en raison de son action très fortement kinétique, l'acétylcholine est *contre-indiquée* dans la lithiase biliaire où la contraction de la vésicule

suivie de la mobilisation d'un calcul pourrait provoquer une crise douloureuse.

C) *Au point de vue doctrinal enfin.*

7^o Notre étude contribue à éclaircir la pathogénie tant discutée de l'ictère catarrhal. Ainsi que le soutient M. le Professeur Loeper, il existe en effet un élément pancréatique important au cours d'un grand nombre de cas de cette affection, qui en explique en partie la symptomatologie et permet d'entrevoir un « traitement pancréatique » de l'ictère catarrhal.

Vu : le Président de thèse,

LOEPER.

Vu : le Doyen de la Faculté,

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Benassi (Enrico)* — Effette colecistocineti della colina et dell'acetilcolina (in Archivio de Radiologia Anno VII, n° 2, p. 326 mars, avril 1929).
- Bérard et Mallet-Guy*. — Exploration fonctionnelle du foie et des voies biliaires.
- Besançon (Justin L.)*. — Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. Thèse pour le Doctorat ès Sciences, Paris.
- Callegari*. — Action de quelques excitants neuro-végétatifs et endocriniens sur la contraction de la vésicule biliaire chez l'homme. Thèse Médecine, Paris 1926. Arnette, éditeur.
- Carnot et Libert*. — Applications pratiques du tubage duodénal au diagnostic et au traitement (Journal de Médecine et chirurgie pratiques, t. CVII, 10 avril 1922).
- Caskey (Mac)*. — The clinical study of the biliary excretion obtained by non surgical drainage (New-York Medical Journal, t. CXV, n° 12, 21 juin 1922, p. 747).
- Chabrol*. — Les Ictères (Masson, éditeur) 1932.
- Les maladies du foie, du pancréas et de la rate (Revue générale, Paris Médical, 19 mai 1923, p. 437).
- Chiray et Lebon*. — Le tubage duodénal (Collection de Médecine et de chirurgie pratiques, Paris, Masson, 1924).
- Les insuffisances pancréatiques, Masson, éditeur, 1926.
- Chiray et Pavel*. — La vésicule biliaire. Masson, éd. 1927.
- Collin*. — Physiologie comparée des animaux, t. I, p. 785. Paris, 1871.

Courtade et Guyon (J. P.). Action du pneumogastrique sur l'excrétion biliaire (Compte Rendu de la Société de Biologie, 24 février 1904, p. 399).

Doyon. — Contribution à l'étude de la contractilité des voies biliaires (Archives de physiologie normale et pathologique, 1893, p. 678).

— Etude analytique des organes moteurs des voies biliaires chez les vertébrés. Thèse de Doctorat ès sciences naturelles. Lyon, 1893.

— Mouvements spontanés des voies biliaires (Archives de physiologie normale et pathologique, 1893, p. 710).

— De l'action exercée par le système nerveux sur l'appareil excréteur de la bile (Arch. de phys. norm. et path. 1894, p. 19).

Einhorn. — Studies of the action of various salts and other substances on the liver after their introduction into the duodenum (New-York Medical Journal, 7 septembre 1921).

Frœnkel-Hochwart und Frolich. — Contribution à l'étude de l'hypophyse sur les systèmes nerveux sympathique et autonome (Soc. Imp. Roy. des Médecins de Vienne, 25 juin 1909).

Gautrelet. — Eléments de technique physiologique. Masson éditeur, 1932.

Gley. — Traité de physiologie.

Gosset et Lewy. — Valeur diagnostique de l'exploration des voies biliaires au moyen du tube duodénal (Société de Chirurgie, 15 février 1922, p. 229).

Grelant. — Acécoline (La consultation, n° 32, octobre, novembre 1929).

Janker. — Diagnosis of pancreatic involvement in catarrhal jaundice and cholelithiasis by quantitative estimation of diastase (Deutsche Ztschr. f. chir., 1927, p. 360-365).

- Klee et Grossmann.* — La choline dans les obstructions intestinales par atonie (Presse Médicale, n° 39, mai 1925).
- Laffitte et Carrié.* — Maladies du foie, t. II du traité de Pathologie interne. Doin, édit.
- Laganne.* — La médication hypophysaire (Presse Médicale, 20 juillet 1912. n° 59, p. 613).
- Lamarque.* — Précis de radiodiagnostic. Collection Testut. Doin, éditeur.
- Levent.* — L'acétylcholine (Gazette des Hôpitaux, juillet 1929, n° 33 et n° 55).
- Loeper, Lemaire (A.), et Patel.* — Inscription graphique des variations tensionnelles du liquide céphalo-rachidien (La Presse Médicale, 24 décembre 1930, n° 103).
- Loeper, Lemaire (A.) et Soulié.* — La participation du pancréas au syndrome de l'ictère catarrhal (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpît.).
- Loeper, Lemaire (A.), et Tauxem.* — Influence de quelques agents pharmacodynamiques sur la motricité de la vésicule biliaire (Nutrition, t. I, n° 4, 1931. Doin édit.).
- Loeper, Lemaire (A.) et Dany.* — L'acétylcholine et l'expression bilio-pancréatique (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 10 juin 1932).
- Magendie.* — Précis élémentaire de physiologie, 4^e édition, Paris, 1836 (excrétion de la bile, p. 476).
- Franck (C.), Mann.* — Lecture commentée de ses travaux sur les fonctions de la vésicule biliaire par L.-J. Besançon. Chahine, éditeur.
- Michie (H.-C.).* — Acute catarrhal jaundice; report of 218 cases; methede of examination; gastro-duodénal intubation (Mil. surgeon, Wasch., 1923, XII, 390-421).
- Milocheritch.* — L'épreuve de Melzet-Lyon. Thèse Paris, 1924.
- Petit-Dutaillis (P.).* — Etude des suites éloignées de la cholécystectomie pour cholécystite. Thèse de Médecine. Paris, 1922.

- Policard*. — Sur quelques données histo-physiologiques concernant les mécanismes fonctionnels et pathologiques de la vésicule et des voies biliaires (Soc. de Chir. de Lyon, 29 juin 1922, in : Lyon chirurgical, XIX, n° 6, nov. 1922, p. 799).
- Porak*. — Etude sur l'action thérapeutique des extraits hypophysaires hypotenseurs (Gaz. des Hôp., Rev. génér., n° 73, 1921, p. 1157-1162).
- Pibram (Dr), Grunenberg (Dr) et Strauss (Dr Otto)*. — Die Roentgenologische Darstellung der Gallenblase und ihre klinische praktische Bedeutung (Deutsch Medizinische Wochenschrift, n° 35, 28 août 1925).
- Rachef*. — Le rôle du pancréas dans les ictères catarrhaux. Thèse Paris, 1932.
- Roger, Vidal et Teissier*. — Traité de Médecine, t. XV et XVI.
- Roger et Binet*. — Traité de physiologie normale et pathologique. Excrétions.
- Ramond (F.), Boresco (A.) et Jacquelin (Ch.)*. — Eléments fournis au diagnostic des cholécystites par le tubage duodénal et l'examen clinique des Biles A, B, C (Ann. des Mal. du Tube dig. et de la nutrition, XV, n° 8, p. 778).
- Schandube*. — Gallenblase und Hypophyse (Klinische Wochenschrift, 4 Jahrgang, n° 14, 2 avril 1925).
- Shikunami*. — Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Gallenblase (Anatomie Hofte, XXXVI, p. 551, 1908).
- Sisson*. — The anatomy of the domestic animals 2nd edn. Philadelphia, 1914.
- Taylor and Wilson*. — Observations upon the contractions of the gall bladder (Americ. Journ. Physiol., LXXIV, 172-180, 1925).
- Villaret*. — L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique (Monde Médical, n° 746, 1^{er}-15 avril 1929).
- Villaret, Besançon (J.) et Even*. — Effets de l'acétylcholine sur

la sécrétion pancréatique (Compte rendu de la Soc. de Biol., t. CI, n° 15, p. 7, 1929).

Villaret, Besançon (J.) et Marcotte. — Technique d'enregistrement des mouvements rythmiques de la vésicule isolée (C. R. de la Soc. de Biol., t. CVI, n° 9, p. 720, 1931).

Weill. — Bruxelles Médical, 27 octobre 1931.

Winkelstein and Ashner. — Etudes expérimentales de la coloration de la bile vésiculaire et de la bile hépatique (The Amer. Journ. of Med. Soc., CLXIX, n° 6, p. 842-850, juin 1925).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION. — <i>Généralités</i>	11
Données chimiques, physiques et biologiques sommaires sur l'acétylcholine.....	15
Intérêt de notre étude.....	17

PREMIERE PARTIE

Etude expérimentale de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire et la sécrétion externe du pancréas.

Généralités.....	23
CHAPITRE I. — <i>Action vésiculaire</i>	25
Exposé de notre méthode expérimentale.....	25
Exposé des résultats obtenus.....	30
Conclusions.....	33
CHAPITRE II. — <i>Action pancréatique</i>	35
Exposé expérimental.....	35
CHAPITRE III. — <i>Critique des résultats</i>	39
I. — <i>Facteurs techniques</i>	43
A) Exposé critique des techniques d'examen des excréments de liquides colorés vésiculaires.....	43
B) Exposé critique des techniques d'examens graphiques.....	47
II. — <i>Facteur organes adjacents</i>	55
a) Mouvements diaphragmatiques respiratoires....	56
b) Mouvements de la masse intestinale.....	59
c) Mouvements duodénaux.....	61
CHAPITRE IV. — <i>Argument pharmacologique et radiologique</i>	63
I. — Argument pharmacologique.....	63
II. — Arguments cholécystographiques.....	65

DEUXIÈME PARTIE

**Etudes cliniques sur l'acétylcholine et l'expression
bilio-pancréatique.**

Généralités.....	75
CHAPITRE I. — <i>Exposé de nos recherches cliniques</i>	77
I. — Technique de notre méthode.....	77
II. — Examen comparé des principales méthodes d'ex- ploration.....	85
a) Epreuve de Melzer-Lyon.....	86
b) Epreuve de l'hypophyse.....	90
CHAPITRE II. — <i>Observations. Indications cliniques</i>	94
A) Dans les syndromes vésiculaires.....	94
Contre indications.....	103
B) Dans les syndromes hépato-pancréatiques.....	104
CONCLUSIONS.....	117
BIBLIOGRAPHIE.....	120
